



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF
VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA SİLİKON İMPLANT UYGULAMASINA
BAĞLI KAPSÜL FORMASYONUNA DNA
TOPOİZOMERAZ II İNHİBİTÖRÜ-DOKSORUBİSİN' İN
ETKİSİ**

Dr. Aydın URAL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İbrahim TABAKAN

ADANA - 2024



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF
VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA SİLİKON İMPLANT UYGULAMASINA
BAĞLI KAPSÜL FORMASYONUNA DNA
TOPOİZOMERAZ II İNHİBİTÖRÜ-DOKSORUBİSİN' İN
ETKİSİ**

Dr. Aydın URAL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İbrahim TABAKAN

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından
TTU-2024-16662 no'lu proje ile desteklenmiştir.

ADANA - 2024

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda yapmış olduğum asistanlık eğitimim boyunca engin mesleki bilgisi, benzersiz tecrübesi ve şefkat dolu yüreği ile bana iyi bir cerrah ve iyi bir insan olmayı öğreten emekli Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Osman Metin YAVUZ' a şükranlarımı sunarım.

Göreve başladığım ilk günden itibaren, iyi bir cerrah olmanın, derin teorik bilgi ve bol pratikle mümkün olduğunu gösterip öğreten, disiplini ve kişiliğiyle örnek aldığım kıymetli Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Erol KESİKTAŞ' a teşekkür ederim.

Zorlu ve yorucu eğitim sürecim boyunca, öğrenmeyi ve öğretmeyi seven, Plastik Cerrahi'nin her alanında bilgisi ve tecrübesiyle ufku genişleten değerli hocam Sayın Doç. Dr. Eyüphan GENCEL' e teşekkür ederim.

Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren hocalığın ötesinde ağabey – kardeş ilişkisi içinde omuz omuza çalıştığım değerli meslek büyüğüm ve aynı zamanda tez danışmanım Doç. Dr. İbrahim TABAKAN ile Öğr. Gör. Dr. Ömer KOKAÇYA' ya teşekkür ederim.

Bu süreçte mesleki bilgi ve tecrübe kazanmama desteklerinin yanı sıra yaşam boyu devam edecek bir kardeşlik bağı kurduğum başta Dr. Yankı Görkem KESKİN ve birbirinden değerli asistan doktor arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Çukurova Üniversitesi Plastik Cerrahi ailesine katıldığım ilk günden itibaren çalışkanlığı ve yeteneği ile bana ilham veren, meslek ve hayata bakış açısıyla tecrübelerini içtenlikle bana aktaran, kan bağımlı olmasa da öz ağabeyimden ayrı görmediğim Op. Dr. Ensari YAVUZ' a teşekkür ederim.

Akademik kişilikleri, teorik ve pratik bilgileri, vizyoner bakış açıları ile birlikte çalışma fırsatı bulmaktan kıvanç duyduğum Op. Dr. A. Umut YUVACI, Op. Dr. Ö. İlke KARAGÖZ ve Op. Dr. Damla GENCEL' e teşekkür ederim.

Gece gündüz farketmeksizin mesleğimi icra ederken yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, ekip ruhuyla bir arada çalışma fırsatı bulduğum tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni yetiştirip büyüten, bu günlere gelmemi sağlayan, maddi manevi desteklerini hiğbir zaman esirgemeyen canım aileme sonsuz teşekkür ederim. Uzmanlık eğitim sürecimde hayatıma dahil olan , stresli anlarımda hep yanımda olan, vizyonu ve kişiliğiyle geleceğime ışık tutan sevgili eşim, doğacak olan biricik kızımın annesi

Ecz. Tuba OMOęLU URAL' a sonsuz teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	III
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
KISALTMA LİSTESİ	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Deri Anatomisi ve Histolojisi	4
2.3. Sıçan Derisinin Anatomisi ve Histolojisi	6
2.4. Meme İmplantlarının Kimyasal Yapısı	7
2.5. Meme İmplantlarının Üretimi	7
2.5.1. İmplant Kılıfının Üretimi	7
2.5.2. İmplant Kılıfının Mühürlenmesi	8
2.5.3. İmplant Kılıfının Doldurulması	8
2.6. Kapsül Kontraktürü	9
2.6.1. Yabancı Cisim Reaksiyonu	9
2.6.2. Bakteri Kolonizasyonu ve Biyofilm Oluşumu	10
2.6.3. Kapsül Kontraktürünün Önlenmesinde Nonfarmakolojik Yöntemler	11
2.6.3.1. İmplantın Fiziksel Modifikasyonu	11
2.6.3.2. Cerrahi Yöntemler ve Uygulamalar	12
2.6.4. Kapsül Kontraktürünün Önlenmesinde Farmakolojik Yöntemler	13
2.6.4.1. Kullanılan İlaç Çeşitleri	13
2.6.4.2. Preoperatif İntravenöz Antibiyotik Tedavisi	14
2.6.4.3. Postoperatif İntravenöz Antibiyotik Tedavisi	15
2.6.4.4. Oral İlaç Tedavisi	15
2.6.4.5. İmplant Yüzeyinin Etken Maddeler ile Modifikasyonu	15
2.6.4.6. İmplant ve Çevre Dokuların İrrigasyonu	16
2.6.4.7. Silikon İmplant Kılıfının İlaç ile Entegrasyonu	17

2.6.4.8. Silikon Jelin İlaç ile Entegrasyonu	17
2.6.5. Kapsül Kontraktürünün Tedavisi	17
2.7. Doksorubisin	20
2.7.1. Kimyasal Yapısı ve Etki Mekanizması	20
2.7.2. Farmakokinetik ve Eliminasyonu	22
2.7.3. Toksikite ve Yan Etkileri	23
2.7.3.1. Kardiyotoksikite	24
2.7.3.2. Nörotoksikite	26
2.7.3.3. Hepatotoksikite	26
2.7.3.4. Nefrotoksikite	26
2.7.3.5. Diğer Yan Etkiler	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışma Grupları	28
3.2. Deneyde Kullanılan Malzemeler ve İlaçlar	29
3.3. Silikon Blokların Hazırlanması	30
3.4. Deneyde Kullanılan İlaçların Hazırlanması	30
3.5. Cerrahi Yöntem ve Doksorubisin'in Enjeksiyonu	31
3.6. Deneyin Sonlandırılması ve Histopatolojik Örneklerin Alınması	34
3.7. Histopatolojik Örneklerin Değerlendirilmesi	35
3.7.1. Işık Mikroskopik Yöntemler	35
3.7.2. İmmünohistokimyasal Yöntemler	36
3.7.3. İmmünohistokimyasal Skorumlama Yöntemi	37
3.8. İstatistiksel Yöntem	37
4. BULGULAR	38
4.1. Işık Mikroskopik Bulgular	38
4.1.1. Deney Kontrol Grubu	38
4.1.2. Doksorubisin Grubu	39
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	40
4.2.1. Deney Kontrol Grubu	41
4.2.1.1. COL-1 İmmünreaktivitesi	41
4.2.1.2. α -SMA İmmünreaktivitesi	41
4.2.1.3. TNF- α İmmünreaktivitesi	42
4.2.1.4. IL-6 İmmünreaktivitesi	43
4.2.2. Doksorubisin Grubu	44

4.2.2.1. COL-1 İmmünreaktivitesi.....	44
4.2.2.2. α -SMA İmmünreaktivitesi	45
4.2.2.3. TNF- α İmmünreaktivitesi	46
4.2.2.4. IL-6 İmmünreaktivitesi	47
4.3. İstatistiksel Analiz	48
4.3.1. COL-1 İmmünreaktivitesi İstatistiksel Analizi.....	49
4.3.2. α -SMA İmmünreaktivitesi İstatistiksel Analizi	50
4.3.3. TNF- α İmmünreaktivitesi İstatistiksel Analizi	51
4.3.4. IL-6 İmmünreaktivitesi İstatistiksel Analizi	52
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
KAYNAKLAR.....	72

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>		<u>Sayfa No</u>
Tablo 1.	Işık mikroskopik doku takip işlemi	35
Tablo 2.	Deney kontrol ve Doksorubisin gruplarında immünohistokimyasal ekspresyon düzeylerinin semikantitatif değerlendirilmesi	48
Tablo 3.	Semikantitatif parametre değerlendirmeleri	49

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Derinin katmanları.....	4
Şekil 2. Meme implant kılıfının üretimi.....	8
Şekil 3. Düz ve pürüklü yüzey implantlarda hücrel ve moleküler süreç.....	12
Şekil 4. Subglandüler yerleşimli, Baker grade III ve IV hastalarda cerrahi tedavi algoritması.....	19
Şekil 5. Submusküler yerleşimli, Baker grade III ve IV hastalarda cerrahi tedavi algoritması.....	19
Şekil 6. Doksorubisin'in kimyasal yapısı.....	20
Şekil 7. Doksorubisin'in kanser hücresinde farmakodinamisi.....	21
Şekil 8. Doksorubisin'in kardiyotoksikite mekanizması.....	25
Şekil 9. Hazırlanan silikon blok örneği.....	30
Şekil 10. Doksorubisin hidroklorür (Adrimisin® 50 mg, Saba İlaç).....	31
Şekil 11. Çalışmada Kullanılan Cerrahi Aletler.....	32
Şekil 12. Ketamin HCl (Ketasol®) ve Ksilazin HCl (Xylazinbio®).....	32
Şekil 13. İnsizyon hattı ve oluşturulan poşa implantın yerleştirilmesi.....	33
Şekil 14. Doksorubisin hidroklorür enjeksiyonu.....	33
Şekil 15. Ekstrakte edilen silikon implant ve kapsül formasyonu.....	34
Şekil 16. Deney kontrol grubu ışık mikroskopik görünümü.....	39
Şekil 17. Doksorubisin grubu ışık mikroskopik görünümü.....	40
Şekil 18. Deney kontrol grubunda COL-1 immünreaktivitesi.....	41
Şekil 19. Deney kontrol grubunda α -SMA immünreaktivitesi.....	42
Şekil 20. Deney kontrol grubunda TNF- α immünreaktivitesi.....	43
Şekil 21. Deney kontrol grubunda IL-6 immünreaktivitesi.....	44
Şekil 22. Doksorubisin grubunda COL-1 immünreaktivitesi.....	45
Şekil 23. Doksorubisin grubunda α -SMA immünreaktivitesi.....	46
Şekil 24. Doksorubisin grubunda TNF- α immünreaktivitesi.....	47
Şekil 25. Doksorubisin grubunda IL-6 immünreaktivitesi.....	48
Şekil 26. COL-1 İmmünreaktivitesi İstatistiksel Analizi.....	50
Şekil 27. α -SMA İmmünreaktivitesi İstatistiksel Analizi.....	51
Şekil 28. TNF- α İmmünreaktivitesi İstatistiksel Analizi.....	52
Şekil 29. IL-6 İmmünreaktivitesi İstatistiksel Analizi.....	53

KISALTMA LİSTESİ

α- SMA	: alpha- Smooth Muscle Actin
ADP	: Adenozin Difosfat
ADM	: Asellüler Dermal Matriks
AMP	: Adenozin Monofosfat
ANP	: Atrial Natriuretic Peptide
ASPS	: American Society of Plastic Surgeons
ATP	: Adenozin Trifosfat
BIA-ALCL	: Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma
BNP	: Brain Natriuretic Peptide
BSS	: Baker Sınıflama Sistemi
COL-1	: Collagen Antibody 1
COX	: Siklooksijenaz
COX-1	: Siklooksijenaz-1
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CysLTs	: Sisteinil Lökotrienler
DMARD	: Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ESM	: Ekstrasellüler Matriks
FDA	: U.S. Food and Drug Administration
GATA-4	: GATA Binding Protein 4
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GSH	: İndirgenmiş Glutatyon
HMG-CoA	: Hidroksi-metilglutaril Koenzim A
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
IL-1	: İnterlökin-1
IL-4	: İnterlökin-4
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IL-9	: İnterlökin-9

IL-10	: İnterlökin-10
IPF	: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
ISAPS	: International Society of Aesthetic Plastic Surgery
IV	: İntravenöz
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KBB	: Kan-Beyin Bariyeri
KK	: Kapsül Kontraktürü
LTRA	: Lökotrien Reseptör Antagonisti
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
MMP	: Matriks MetalloProteinase
MnSOD	: Mangan Süperoksit Dismutaz
MRSA	: Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus
NF-κB	: Nuclear Factor Kappa B
NK	: Natural Killer
NSAİİ	: Non-Steroidal Anti-İnflamatuar İlaç
PBS	: Phosphate-Buffered Saline
PDGF	: Platelet- Derived Growth Factor
PEG	: Polietilen Glikol
PPAR	: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
RIA	: Rahim İçi Araç
RNA	: Ribonükleik Asit
RNT	: Reaktif Nitrojen Türleri
SF	: Serum Fizyolojik
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
TGF-β	: Transforming Growth Factor- beta
TIMP	: Tissue Inhibitor of MetalloProteinase
TLR	: Toll-Like Reseptör
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor - alpha
YCR	: Yabancı Cisim Reaksiyonu
YCDH	: Yabancı Cisim Dev Hücresi

ÖZET

Sıçanlarda Silikon İmplant Uygulamasına Bağlı Kapsül Formasyonuna Dna Topoizomeraz II İnhibitörü-Doksorubisin'in Etkisi

Giriş ve Amaç: Kapsül kontraktürü, meme büyütme ve mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu amacıyla kullanılan silikon implantların etrafında gelişen anormal ve şiddetli bir yabancı cisim reaksiyonudur. Bu hasta gruplarında re-operasyona en sık yol açan komplikasyonların başında yer alır. 1970'li yıllarda tanımı ve sınıflaması yapılan bu klinik antitenin önlenmesi ve tedavisi üzerine halihazırda birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen patofizyolojisi henüz net olarak ortaya konamamış, buna paralel olarak yüz güldüren tedavi yöntemleri bulunamamıştır. Bu nedenle deneysel ve klinik çalışmalarla yeni koruyucu ve tedavi edici ajanların araştırılmasına ihtiyaç vardır. Doksorubisin; meme kanseri, mesane kanseri, kaposi sarkom, lenfoma, lösemi gibi onkolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan DNA topoizomeraz II inhibitörü kemoterapötik bir ajandır. Ek olarak kollajen sentezinde esansiyel bir enzim olan prolil 4-hidroksilaz enzimini inhibe eder. Bu çalışmadaki amacımız silikon implant yerleştirilmesini takiben oluşan kapsül formasyonuna Doksorubisin' in etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 4-6 aylık, ağırlıkları 250 ile 300 gr arasında değişen 24 adet Wistar – Albino cinsi dişi sıçan 3 farklı gruba ayrıldı. Grup 1 (n=8), kontrol grubu olup herhangi bir girişimsel işlem yapılmamıştır. Grup 2 (n=8), deney kontrol grubu olup sırt bölgesinde panniculus carnosus altına silikon implant yerleştirildi ve ek bir ilaç tedavisi olmadan takip edildi. Grup 3 (n=8), Doksorubisin grubu olup benzer şekilde implant yerleştirildikten sonra 0.günden itibaren dört hafta boyunca haftada bir kez 4 mg/kg/hafta dozunda Doksorubisin hidroklorür implantın yerleştirildiği poşa enjekte edilerek takip edildi. Deneyin 28.günü denekler sakrifiye edilerek alınan örnekler ışık mikroskopisi ile değerlendirildi. İmmünohistokimyasal yöntemlerle Tumor Necrosis Factor - alpha (TNF- α), İnterlökin-6 (IL-6), Collagen I ve alpha- Smooth Muscle Actin (α -SMA) düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Işık mikroskopik incelemede deney kontrol ve Doksorubisin grubunda kapsül oluşumu gözlemlendi. Deney kontrol grubunda kapsülü oluşturan kollajen liflerin dağınık yapıda olduğu, bütünlüğünün bozulduğu görüldü. Aynı zamanda inflamatuvar hücre infiltrasyonunun varlığı tespit edildi. Doksorubisin grubunda kollajen liflerinin daha düzgün bir dağılım gösterdiği görüldü. Bununla birlikte, herhangi bir inflamatuvar hücre infiltrasyonunun varlığı izlenmedi. İmmünohistokimyasal incelemede deney kontrol grubunda COL-1, α -SMA, TNF- α ve IL-6 immünreaktiviteyi Doksorubisin grubuna göre daha belirgin pozitiflikte izlendi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada Doksorubisin' in silikon implant etrafında gelişen kapsül formasyonu ve devamında gelişebilecek kapsül kontraktürüne karşı koruyucu olduğu gözlemlenmiş ve bu etkisi histopatolojik olarak desteklenmiştir. Deney kontrol grubunda belirgin inflamasyon ve kapsül formasyonu izlenmiştir. Buna paralel olarak COL-1, α -

SMA, TNF- α ve IL-6 düzeyleri Doksorubisin grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu bulgular Doksorubisin' in silikon meme implantı yerleştirilmesi sonrası inflamasyon şiddetini azaltarak kapsül kontraktürünü önleyebileceğini işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Doksorubisin, Kapsül Kontraktürü, Meme İmplantı



ABSTRACT

Effect of Dna Topoisomerase II Inhibitor – Doxorubicin on Capsule Formation Due to Silicone Implant Application in Rats

Introduction and Objective: Capsular contracture is an abnormal and severe foreign body reaction that develops around silicone implants used in breast augmentation and breast reconstruction after mastectomy. It's one of the most common complications leading to re-operation in these patient groups. Although many studies have been carried out on the prevention and treatment of this clinical entity, which was defined and classified in the 1970s, its pathophysiology has not yet been clearly revealed and, in parallel, satisfactory treatment methods have not been found. Therefore, there is a need to investigate new protective and therapeutic agents through experimental and clinical studies. Doxorubicin; DNA topoisomerase II inhibitor is a chemotherapeutic agent used in the treatment of oncological diseases such as breast cancer, bladder cancer, Kaposi sarcoma, lymphoma, and leukemia. Additionally, it inhibits the enzyme prolyl 4-hydroxylase, an essential enzyme in collagen synthesis. Our aim in this study is to examine the effect of Doxorubicin on capsule formation following silicone implant placement.

Material and Methods: 24 female Wistar - Albino rats, aged 4-6 months and weighing between 250 and 300 g, were divided into 3 different groups. Group 1 (n=8) is the control group and no invasive procedure was performed. Group 2 (n=8) was the experimental control group and a silicone implant was placed under the panniculus carnosus in the back region and was followed up without any additional drug treatment. Group 3 (n=8) was the Doxorubicin group and was followed similarly after the implant was placed by injecting Doxorubicin hydrochloride at a dose of 4 mg/kg/week once a week for four weeks, starting from day 0, into the pocket where the implant was placed. On the 28th day of the experiment, the subjects were sacrificed and the samples taken were evaluated by light microscopy. Tumor Necrosis Factor - alpha (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6), Collagen I and alpha-Smooth Muscle Actin (α -SMA) levels were evaluated using immunohistochemical methods.

Results: In light microscopic examination, capsule formation was observed in the experimental control and Doxorubicin groups. In the experimental control group, it was observed that the collagen fibers forming the capsule were in a dispersed structure and their integrity was disrupted. Additionally, the presence of inflammatory cell infiltration was detected. It was observed that collagen fibers showed a more uniform distribution in the Doxorubicin group. However, the presence of any inflammatory cell infiltration was not observed. In immunohistochemical examination, COL-1, α -SMA, TNF- α and IL-6 immunoreactivities were observed to be more significantly positive in the experimental control group compared to the Doxorubicin group. The difference between both groups was found to be statistically significant. ($p < 0.05$)

Conclusion: In this study, it was observed that Doxorubicin was protective against capsule formation around the silicone implant and subsequent capsule contracture, and this effect was histopathologically supported. Significant inflammation and capsule formation were observed in the experimental control group. In parallel, COL-1, α -SMA, TNF- α and IL-6 levels were found to be significantly lower in the Doxorubicin group. These findings indicate that Doxorubicin may prevent capsular contracture by reducing the severity of inflammation after silicone breast implant placement.

Key Words: Doxorubicin, Capsule Contracture, Breast Implant



1. GİRİŞ

Alloplastik materyaller son yıllarda Plastik Cerrahi operasyonlarında sıklıkla kullanılmaktadır. Silikon protezler özellikle meme estetiği ve postmastektomi meme rekonstrüksiyonlarında kullanılan önemli bir biyomateryaldir. Silikon non-toksik, non-irritan, non-allerjen, non-karsinojenik inert bir materyaldir. Silikon, bir polimerdir ve sadece kozmetik amaçlı değil, hipertrofik skar, tendon rekonstrüksiyonu ve eklem replasmanı tedavisinde de kullanılmaktadır.^{1,2,3}

Meme implantların kullanılması sonrası gelişen komplikasyonlar içerisinde hematom, seroma, enfeksiyon, meme başı duyusunda değişkenlik, meme asimetrisi ve kapsül kontraktürü görülmektedir. Kapsülün zamanla kalınlaştığı, kontrakte olduğu ve böylelikle implantın distorsiyonuna neden olduğu bilinir.⁴ Kapsül kontraktürünün (KK) dört farklı derecesi vardır. Grade I' de meme yumuşak ve doğal görünümde iken, Grade IV' te sert, ağırlı ve anormal görünümdeedir.

Literatürde kapsül oluşumu ve kapsül kontraktürünün önlenmesi için yapılan birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda implantın yüzey özellikleri, implantı dolduran maddeye ait özellikler ve implant lokalizasyonu gibi faktörlerin kapsül oluşumu üzerine etkileri incelenmiştir.⁵ İmplantın yerleştirileceği alan povidon iyot ile irrigedilmiş, poşu yıkamak için çoklu antibiyotikler kullanılmıştır.^{6,7} Preoperatif ve postoperatif dönemde steroid, A ve E vitamini, ibuprofen kullanılmış, kapsüle mitomisin C ve amniyon sıvısı gibi maddeler enjete edilerek etkileri incelenmiştir.⁸⁻¹¹ Literatürde % 0.5-45 oranında geniş bir dağılım gösteren kapsül kontraktürü, hasta ve hekim açısından sıkıntılı süreçlerden olup, tedavisinde kapsülotomi, kapsülektomi veya implantın çıkarılması gibi ikincil cerrahi girişimlere gereksinim duyulmaktadır.¹²⁻¹⁴

DeneySEL ve klinik çalışmalar meme kapsülü kontraktürü gelişimini artıran etmenlerin implant tipi, implantın yerleştirildiği yer, implant çevresinde doku sıvısı birikimi, yoğun inflamatuvar cevap, subklinik enfeksiyon, hasta yaşı, yabancı madde reaksiyonu ve implant çevresindeki selüler ve moleküler değişken mekanizmaların rol aldığını göstermektedir.¹⁵⁻²⁴

İmplant yerleştirilmesini takiben ortaya çıkan moleküler ve hücreSEL olaylar bütününe yabancı cisim reaksiyonu adı verilir. Makrofaj gibi inflamatuvar hücreler

proteze yapışarak birleşir ve yabancı cisim dev hücrelerine dönüşür. IL-1 gibi kemokinler salınarak fibroblast migrasyonu ve avasküler fibröz kapsül oluşumu başlar. Patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte, kapsüler kontraktürün oluşumunda normalin ötesinde şiddetli bir yabancı cisim reaksiyonu olduğu düşünölmektedir.²⁵ Bu fibrotik reaksiyon implantın normal anatomik pozisyonda durmasına katkı sağlar, ancak şiddeti arttıkça memede deformasyon ve ağrıya sebep olmaktadır.²⁶ Histolojik incelemeler kapsül formasyonundaki fibroblast sayısı ile kapsül kontraktürünün derecesi arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir.²⁷ Fibroblastlar kapsülü oluşturan kollajeni üretirken, myofibroblast olarak bilinen aktive kontraktil fibroblastlar kollajen matriks remodelingi ve stabilizasyonu için kontraktil güç sağlar. Myofibroblastların östrojen reseptörü eksprese ettiği, kandaki 17-beta-östradiol seviyesi arttıkça kontraktil güçlerinin arttığı gösterilmiştir.²⁸

Kapsül kontraktürünün önlenmesi veya normal sınırlarda tutulması için non-farmakolojik ve farmakolojik birçok yöntem denenmiştir. Anti-inflamatuar, anti-fibrotik ve anti-bakteriyel etkili farmakolojik ajanlar bu amaçla kullanılmaktadır. Glukokortikoidler, antihistaminikler, aminosalisilatlar, anti-romatizmal ilaçlar, non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar ve lökotrien reseptör antagonistleri anti-inflamatuar grupta yer alan ilaçlardır. Pirfenidon ve halofuginon anti-fibrotik grupta yer alır. Sefalekssin, sefalotin, povidon iyot, sefazolin ve gentamisin anti-bakteriyel grupta yer alır.

Doksorubisin birçok malign hastalığın tedavisinde kullanılan bir anti-neoplastik ilaçtır. Doksorubisin insan deri fibroblast kültüründe kollajen sentezi sırasında prolil 4-hidroksilaz enzimini inhibe ederek prolil rezidülerinin postranslasyonel hidroksilasyonunu engeller.²⁹ Ek olarak fibroblastların bölünmesi sırasında timidinin hücrel makromoleküller ile birleşmesini de engeller. Bu çalışmadaki amacımız sıçanlarda silikon implant yerleştirilmesini takiben oluşan kapsül formasyonuna DNA topoizomeraz II inhibitörü Doksorubisin' in etkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Literatürde bildirilen ilk meme augmentasyonu ünlü cerrah Vincenz Czerny tarafından 1895 yılında Almanya'da yapılmıştır.³⁰ 41 yaşındaki kadın hastanın sırtından çıkarılan elma büyüklüğündeki tümör, sol memesinden çıkarılan tümörün yerine yerleştirilmiştir. Bu yöntem bilimsel olarak doğru olmasa da otolog doku greftlerinin kullanımı açısından çığır açan öncü bir çalışma olmuştur. Eski yıllarda cerrahlar benzer amaçla meme dokusu yerine parafin, fildişi tozu, yün, sünger, sığır kartilajı, gliserin ve yılan venomu kullanmıştır. Fakat bu maddeler ciddi enfeksiyon, ağır skar oluşumu, cilt nekrozu ve bazı vakalarda ölüme neden olmuştur.³¹⁻³³

Silikon; polisiloksan olarak da bilinen, silikon-oksijen omurgalarından oluşan sentetik polimerdir. İlk kez 1930'lu yıllarda üretilmiş olup, 1940'lı yılların sonunda Plastik Cerrahi'de kullanılmaya başlanmıştır. Başlarda su geçirmez özelliğinden dolayı yara örtüsü olarak kullanılsa da, zaman içinde intravenöz kateter, pacemaker ve yapay kalp kapağı üretiminde kullanılan biyomateryal haline gelmiştir.³⁴ 1960'lı yılların başında Cronin ve Gerow silikon elastomer kılıf ve silikon jelden oluşan ilk meme implantını tanıtmışlardır.³⁵

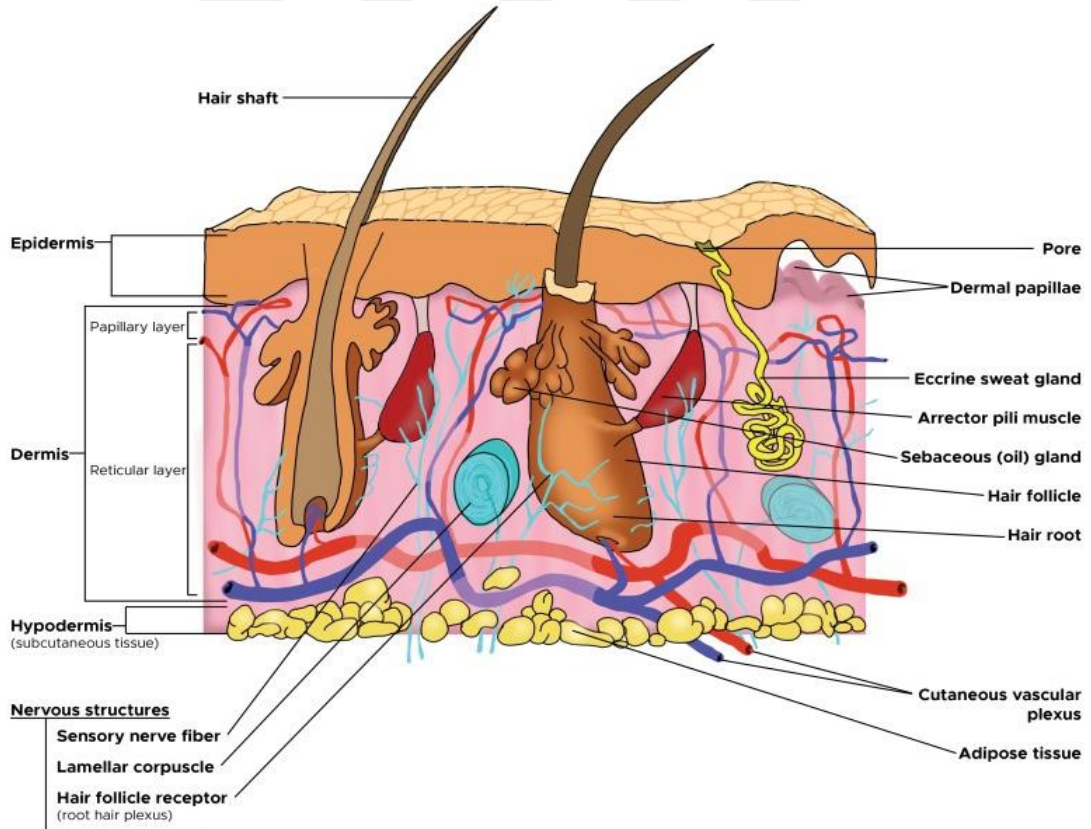
Tasarımı, dolgu maddesi, şekli (yuvarlak, anatomik) ve yüzey özelliği (düz,pürtüklü) farklı birçok meme implantı bulunmaktadır. Silikon jel implantlar salin solüsyonu içeren implantlara göre daha çok tercih edilir. Bunun nedeni silikon jel implantların daha doğal görünmesi ve bükülmeye karşı daha dirençli olmasıdır.³⁶ İlk dönemde üretilen silikon jel implantlar rüptüre olduğunda sızan silikon memede ciddi inflamasyona ve kitle oluşumuna sebep olmuştur. Salin implantlar rüptüre olduğunda ise solüsyon çevre doku tarafından absorbe edilir. Yeni jenerasyon silikonlarda çapraz bağlı silikon jel bulunur, yüksek koheziv özellikte olduğu için rüptür durumunda sızma daha nadir görülür.³⁷

Pürtüklü (textured) yüzeye sahip meme implantları skar oluşumu ve ağır kapsül kontraktürünü azaltmak amacıyla 1980'li yıllarda üretilmeye başlamıştır.³⁸ Makrotextured implantlarda, düz ve mikrotextured implantlara göre fibröz kapsül oluşumu ve implant rejeksiyonu daha azdır.³⁹ Bunun yanında Breast Implant Associated

Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) görülme olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle bazı makrotextured implantlar piyasadan kaldırılmıştır. BIA-ALCL oluşumunda etkili olan mekanik etmenler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.⁴⁰⁻⁴¹

2.2. Deri Anatomisi ve Histolojisi

Deri, insan vücudunda bulunan en büyük organdır. Epidermis, dermis ve hipodermis adı verilen, anatomisi ve fonksiyonları birbirinden farklı olan üç bölümden oluşur. Bu yapılar patojenler, UV ışıklar, kimyasallar ve mekanik travmalara karşı bariyer görevi görürler. Bunun yanında vücudun ısı regülasyonu ve terleme ile sıvı dengesinin sağlanmasında aktif rol oynar. İçerdiği duyu cisimcikleri ile aynı zamanda bir duyu organıdır. D vitamini sentezi sayesinde kemik gelişimi ve sağlığında önemlidir.



Şekil 1. Derinin katmanları

Epidermis, ektodermden köken alan, derinin en dış katmanı olup çok katlı keratinize yassı epitel hücrelerinden oluşur. Vasküler yapılar yoktur, dermisten difüzyon yolu ile beslenir. Farklı hücreler ihtiva eden beş tabakadan oluşur. Bunlar derinden yüzeyle doğru ;

1. Stratum bazale
2. Stratum spinozum
3. Stratum granülozum
4. Stratum lusidum
5. Stratum korneum'dur.

Stratum bazale, stratum germinativum olarak da bilinen, hemidesmozom adı verilen yapılarla alttaki bazal membrana bağlanarak dermisten ayrılan tabakadır. Keratinositleri üreten, mitotik olarak aktif, kübik ve kolumnar şekilli kök hücreler bu tabakada yer alır. Ayrıca melanosit hücreleri de bu tabakadadır.

Stratum spinozum, 8-10 katlı polihedral şekilli, sitoplazmik çıkıntıları dikensi görünümde hücrelerden oluşur. Bu hücreler birbirlerine desmozom adı verilen yapılarla bağlanır. Ayrıca dentritik hücreler bu tabakada yer alır.

Stratum granülozum, 3-5 katlı, elmas şekilli, keratohyalin ve lamellar granüller içeren hücrelerden oluşur. Keratohyalin granülleri birbirlerine çapraz bağlar ile bağlanıp demetler oluşturan keratin prekürsörleri içerir. Lamellar granüller hücre yüzeyine salgınarak yapıştırıcı özelliğiyle hücreleri bir arada tutan glikolipitler içerir.

Stratum lusidum, 2-3 katlı hücre katmanından oluşan, el ayası ve ayak tabanı gibi kalın derili bölgelerde bulunan, ince ve şeffaf bir tabaka olup keratohyalinin dönüşümüyle oluşan eleidin maddesini içerir.

Stratum korneum, 20-30 katlı, çekirdeksiz skuamöz hücrelerden oluşan, keratin ve boynuzsu pullar içeren en yüzeysel tabakadır. Kalınlığı en çok değişkenlik gösteren katmandır. Ölü keratinositlerden salgılanan defensinler birincil immün korumanın önemli bir parçasıdır.

Dermis, mezodermden köken alan, bazal membran aracılığıyla epidermise bağlanan, papiller ve retiküler olarak iki konnektif doku tabakasından oluşan bir yapıdır. İçerisinde ter bezleri, kıl folikülleri, düz kaslar, duyu nöronları ve kan damarları bulunur. Papiller dermis gevşek bağ dokudan oluşan, epidermisle birleşen ince üst

tabakadır. Retiküler dermis derinde yer alan, daha kalın, hücre yoğunluğu az olan, yoğun bağ doku ve kollajen demetlerinden oluşan tabakadır.

Hipodermis, mezodermden köken alan, subkutan fasya olarak da bilinen dermisin altında yer alan katmandır. Derinin en derin tabakası olan bu yapıda kıl folikülleri, duyu nöronları ve kan damarlarına ek olarak yağ lobülleri bulunur.

2.3. Sıçan Derisinin Anatomisi ve Histolojisi

Deri, insandakine benzer şekilde sıçanda bulunan en büyük organdır. İnsan derisi ile sıçan derisi arasında yapısal farklılıklar olsa da, fonksiyonel olarak benzerdir. Bu nedenle deneysel hayvan çalışmalarında sıçanlar sıklıkla kullanılır.⁴²⁻⁴³ Ortalama bir sıçanda ağırlığın % 15 kadarını deri oluşturur.⁴⁴

Sıçanlarda epidermis maksimum beş tabakadan oluşur. Stratum korneum insandaki gibi ölü hücreler içerir ve en kalın olduğu yer sıçanların ayak derisidir. Stratum korneum yüzeyinde sebum ve lipitlerden oluşan bir kılıf mevcuttur. Bu kılıf yağda ve suda eriyen maddelerin absorpsiyon ve penetrasyonunu regüle eder.⁴⁵⁻⁴⁶ Stratum lusidum intermediale tabaka olarak da adlandırılır ve sıkı bağlantılara sahip keratinositlerden oluşur. Stratum granülozum belirgin olup keratohyalin granülleri içerir. Stratum spinozum tabakası desmozomlarda birbirine bağlanan poligonal hücreler içerir. Bu tabaka insan epidermisinde belirgindir fakat sıçanda az gelişmiştir.⁴⁷ Stratum bazale keratinosit üreten kök hücreler ve melanositlerden zengindir.

Sıçan dermisi insan ile benzerdir. Papiller ve retiküler dermis olarak iki tabakadan oluşur. Papiller dermis kısmında kan damarları ve pleksuslar bulunur, üstteki epidermis tabakası bu damarlardan beslenir. Retiküler dermis yoğun kollajen ve proteoglikan içeren bağ doku içerir. Dermisin altında subkutan doku (stratum adiposum) bulunur. İnsan derisinden farklı olarak sıçan derisinde panniculus adı verilen ek bir katman bulunur. Panniculus, sayısı ve kalınlığı değişken olan kas fiberleri ile bunları ayıran yağ lobülleri içerir. Subkutan dokunun alt sınırında stratum fibrozum adı verilen ve insanda bulunmayan bir tabaka bulunur.⁴⁸

2.4. Meme İmplantlarının Kimyasal Yapısı

Modern meme implantları iki ana bileşenden oluşur; çok katlı silikon elastomer kılıf ve dolgu materyali. Silikon jel implantların arka yüzünde koheziv silikonun enjekte edildiği mühür kısmı bulunur, üretim tamamlandığında kullanıma hazır haldedir. Salin implantlarda cerrahi olarak yerleştirilme sonrası implantın alt veya üst kısmında bulunan port yardımıyla steril salin (0.15 M, pH: 7.2-7.4) enjekte edilir. Salin implantlar günümüzde kullanılsa da en yaygın kullanılan silikon jel implantlardır.⁴⁹ Bazı çoklu lümenli implantlarda silikon jel ve salin birlikte bulunur.

2.5. Meme İmplantlarının Üretimi

Meme implantının yapımı üç temel aşamadan oluşur; çok katlı silikon elastomer kılıfın üretimi, kılıfın mühürlenmesi, kılıfın doldurulması.

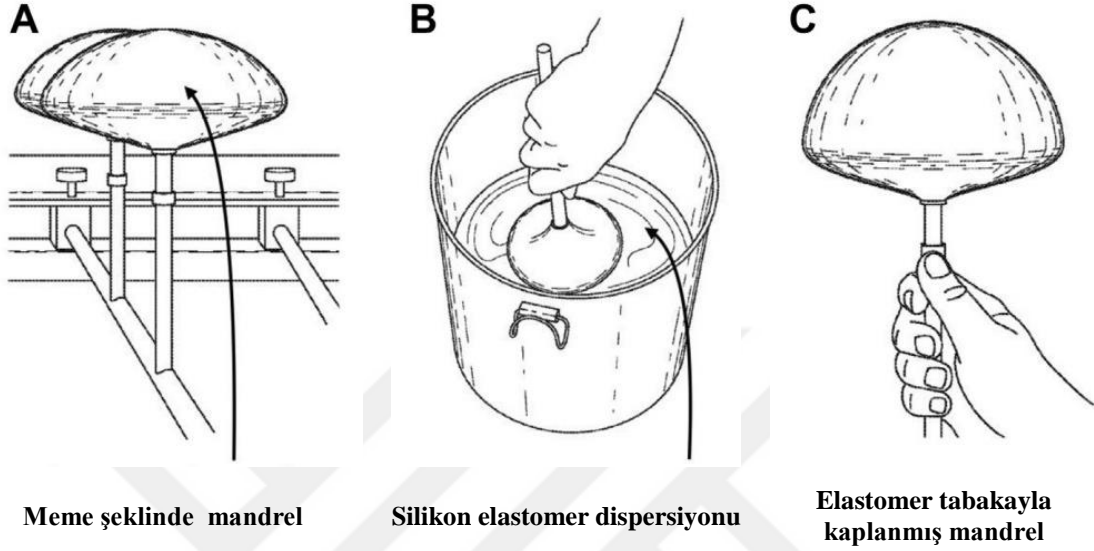
2.5.1. İmplant Kılıfının Üretimi

Modern çok katlı implant kılıfları silikon dispersiyonu olarak adlandırılan silikon elastomer formülasyonundan üretilir. Bu formülasyonda yer alan içerikler bir çözücü taşıyıcı içinde asılı halde veya çözünmüş şekilde bulunur. Jel implantlar için çeşitli vinil ve hidrid bazlı polisiloksanlar, salin implantlar için açiloksi polisiloksanlar, silika bazlı destekleyici dolgu, platinyum bazlı organometalik katalist volatil bir çözelti içinde dağılmış halde bulunur.

İmplantın her bir elastomerik tabakası kimyasal çapraz bağlanma reaksiyonları ile oluşturulur. Bunlar vinil ve hidrid polisiloksan molekülleri arasında gerçekleşen platinyum katalizörlü kür reaksiyonu ve nemlenme ile başlayan hidroliz ve kondensasyon reaksiyonudur. Jel implantlarda polisiloksan moleküllerinin çoğu dimetilsiloksan [-Si(Me₂)-O-] ünitelerinden, küçük bir bölümü ise difenilsiloksan [-Si(Ph₂)-O-] ünitelerinden oluşur. Yüksek difenilsiloksan içeren elastomerik kılıflar daha sağlam olup jel sızdırma oranı daha düşüktür.⁵⁰

Farklı hacim ve şekilli mandrel adı verilen kalıplar silikon elastomer dispersiyonu içeren kaba tekrarlayan şekilde batırılarak çok katlı implant kılıfı üretilir. Üretimi

tamamlanan implant kılıfı, kalınlıkları 50-150 µm arasında değişen yaklaşık 8 tabakadan oluşur ve toplam kalınlık 0.3-1 mm aralığındadır.⁵¹



Şekil 2. Meme implant kılıfının üretimi

2.5.2. İmplant Kılıfının Mühürlenmesi

İmplant kılıfı üretildikten sonra görünüş, kalınlık ve sızdırma testi gibi parametreler incelenerek kalite kontrol değerlendirmesi yapılır. Mandrelden çıkarıldıktan sonra tabanda bulunan geniş delik önceden hazırlanmış silikon elastomer yamalar ile kapatılır. Bu esnada kılıfın içini doldurmak amacıyla küçük kanal veya port oluşturulur⁵², daha sonra bu açıklıklar da kapatılır.

2.5.3. İmplant Kılıfının Doldurulması

İmplant kılıfının içinin doldurulma süreci kullanılacak dolgu maddesine göre değişkenlik gösterir. En yaygın implant tipi tek lümenli olanlardır ve dolusunda silikon jel veya serum fizyolojik kullanılır. Salin implantlar cerrahi sırasında boş olarak yerleştirildikten sonra steril serum fizyolojik kullanılarak şişirilir. Silikon implantlar ise silikon jel ile doldurulmuş olup kullanıma hazır şekilde bulunur.⁵³

2.6. Kapsül Kontraktürü

Vücuda yerleştirilen her yabancı cisim gibi silikon meme implantları da sonu fibrozis ile biten yabancı cisim reaksiyonuna neden olur. Oluşan fibröz kapsül zamanla kontrakte olup hastalarda ağrı ve meme şeklinde bozulmaya yol açabilir. Bu tarz inflamatuvar yanıtlar implante edilen tüm tıbbi cihazlarda görülmesine rağmen, kapsül kontraktürü terimi meme implantları ile ilişkili kontraktürleri tanımlamak için kullanılır.

Kapsül kontraktürünün şiddetini belirlemek için Baker Sınıflama Sistemi (BSS) kullanılır. BSS’de sertlik, kalınlık ve dışardan gözle görülebilen kapsül etkisine göre belirlenen dört adet derece vardır.

Grade I : Meme yumuşak ve doğal, implant palpable değil

Grade II : Meme hafif sert, implant palpable ama visible değil

Grade III : Meme çok sert, hafif ağrılı, implant palpable ve visible

Grade IV : Meme çok sert, çok ağrılı ve deforme, implant palpable ve visible

Hastaların % 10 kadarı Grade III ve Grade IV olarak sınıflandırılır ve cerrahi olarak tedavi edilir. Her yıl ortalama 300.000 kadın bu nedenle opere edilmektedir, bu nedenle kapsül kontraktürü takip döneminde ameliyat gerektiren en sık ikinci sebeptir.⁵⁴ Bunun yanında, BSS ile tanı koyulan ve sınıflandırılan kapsül kontraktürleri, muayeneyi yapan cerrahın görüşlerine bağlı olduğu için subjektif, değişken ve güvenilir değildir. Durometre ve ultrasonik elastografi KK’nin şiddetini belirlemede daha objektif yöntemlerdir.^{55,56}

2.6.1. Yabancı Cisim Reaksiyonu

İmlante edilebilir tıbbi cihazların üretiminde kullanılan biyomateryallerin dokuya zarar vermemesi gerekir. Klasik olarak biyouyumlu terimi nontoksik, nonirritan, nonkarsinojenik, nontrombojenik özellikte olan materyalleri tanımlamak için kullanılır.⁵⁷ Temel olarak materyal biyoinert olmalıdır. Güncel yaklaşım biyoentegrasyon, doku rejenerasyonu ve biyolojik süreçlerin istenilen şekilde modülasyonu gibi konulara odaklanmaktadır. Bunlar sayesinde implant mikroortamında doku-materyal dinamik etkileşim konsepti tanımlanmaktadır.

İdeal biyomateryal ekstraselüler matriksin işlevselliğini korumalı, uygun hücrelerin adezyonu ve arzu edilen hücresel fonksiyonlar için uygun ortam sağlamalıdır.⁵⁸ Biyouyumluluk önceden biyotolerasyon olarak tanımlanırdı, yani materyalin hafif düzeyde inflamatuvar cevap oluşturarak vücutta uzun süre kalabilmesi. Günümüzde ise lokalize nonfibrotik yara iyileşmesi, rekonstrüksiyon ve doku entegrasyonunu sağlayan materyal olarak tanımlanmaktadır.

Materyalin biyouyumluluğunu belirleyen majör faktör, yabancı cisim reaksiyonu (YCR) olarak da adlandırılan, immünolojik ve inflamatuvar reaksiyonu tetikleme eğilimidir. YCR materyalin implante edilmesinden sonra ortaya çıkan moleküler ve hücresel olayların dinamik kaskadı olarak tanımlanabilir. Makrofaj gibi inflamatuvar hücreler implant yüzeyine tutunarak birleşirler ve yabancı cisim dev hücresi (YCDH)'ni oluştururlar.⁵⁹ YCR'nin patognomonik bulgusu geniş, multinükleuslu YCDH'lerin görülmesidir.⁶⁰

2.6.2. Bakteri Kolonizasyonu ve Biyofilm Oluşumu

Meme implantının yerleştirilmesinden sonra makrofaj, platelet, fibroblast gibi hücreler ile bakteriler implant yüzeyine yapışmak için yarışır.⁶¹ Materyale karşı oluşan inflamatuvar cevaba ek olarak yüzeyde oluşan biyofilm tabakası bakteriler için rezervuar görevi görür, bu durum subklinik ve/veya kronik enfeksiyona yol açar.⁶² Biyofilm oluşumu, KK'e neden olan olası etiyolojik sebeplerden biridir.

Kontrakte kapsüllerde en sık tespit edilen bakteri türü Staphylococcus epidermis'tir.⁶³ Staphylococcus türleri deri florasının doğal bir üyesidir, bu nedenle implantın ve/veya implantın yerleştirileceği alanın cerrahi sırasında kontamine olduğu düşünülür. Bazı cerrahlar kontaminasyonu azaltmak amacıyla “no-touch” aseptik tekniğini kullanır. Vücutta bulunan herhangi bir enfeksiyon odağı da KK'ye neden olabilir. Miller ve ark.'nın yaptığı çalışmada, silikon blok yerleştirilen rat modelinde uzak enfeksiyon odağından hematogen yolla yayılan Staphylococcus aureus'un kapsül kalınlığı, myofibroblast sayısı ve kollajen yoğunluğu artışına neden olduğu gösterilmiştir.⁶⁴ Bakteriler yalnızca KK vakalarında değil, komplike olmayan klinik olarak benign implant vakalarında da tespit edilmiştir. Benign durumdan patojenik

duruma geçişte mikroorganizma yükü sorumlu tutulmaktadır. Komplike KK vakalarında benign vakalara göre daha fazla sayıda bakteri tespit edilmiştir.⁶⁵

2.6.3. Kapsül Kontraktürünün Önlenmesinde Nonfarmakolojik Yöntemler

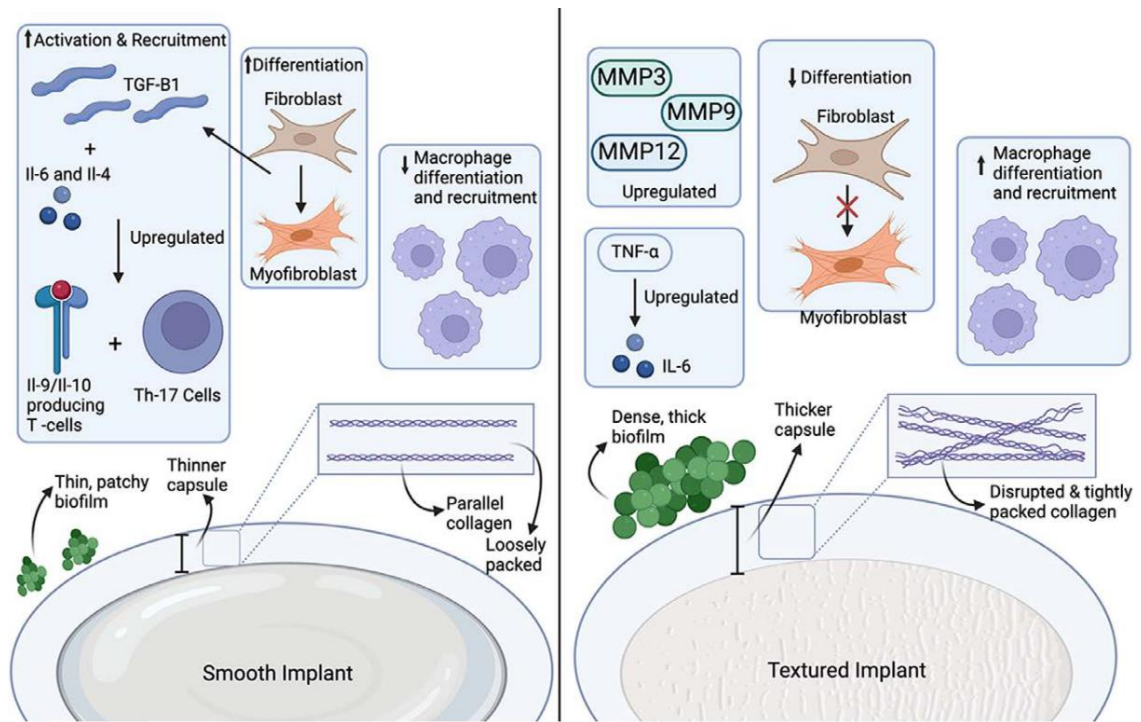
KK meme augmentasyonu veya rekonstrüksiyonu sonrası reoperasyon gerektiren en önemli nedenlerden biridir. İmplantın karşı gelişen antiinflamatuvar cevabın bazen çok şiddetli olmasının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bunun yanında hidrofobik yüzeylerde daha şiddetli antiinflamatuvar cevaplar görülür. Bunun nedeni hidrofobik etkileşimler sonucu adsorbe edilen proteinlerin güçlü bir şekilde denatüre olmasıdır.⁶⁶ Bugüne kadar fiziksel modifikasyon, kimyasal modifikasyon, yüzeye yerleştirilen salınım gösteren farmakolojik ajanlar gibi yöntemler kullanılarak farklı stratejiler bildirilmiştir.⁶⁷ Literatürde daha önceden kullanılan, güncel klinik kullanımda olan ve yeni deneysel yöntemler bildirilmiştir.

2.6.3.1. İmplantın Fiziksel Modifikasyonu

Tarihsel olarak implant etrafında oluşan skarın azaltılması amacıyla implantın yüzeyinde birçok değişiklikler yapılmıştır. İlk modifiye meme implantı poliüretan köpük ile kaplıydı. Bu strateji başlangıçta KK oranlarını azaltmıştır. Fakat poliüretanın fiziksel ve kimyasal degradasyonla köpük fragmanları ve farelerde genotoksik karsinogen etkili 2,4 toluendiamin oluşturması nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanımdan kaldırılmıştır. Bu maddenin insanda karsinogen olduğuna dair kanıt bulunamamıştır.⁶⁸ Günümüzde yeni jenerasyon poliüretan kaplı implantlar birçok ülkede kullanılmaktadır. Bu implantların pürüklü implantlara kıyasla KK'nin önlenmesinde etkilerini inceleyen çalışmalar devam etmektedir.⁶⁹

Araştırmacılar ve üreticiler 1980'li yıllarda pürüklü yüzeyli implant yapımına odaklanmıştır. Pürüklü yüzey için çeşitli yöntemler kullanılır. Silikon kaplı mandrelî toz şeker veya tuz içine daldırıp kuruttuktan sonra suda çözünme yöntemiyle şeker/tuz partiküllerini uzaklaştırmak, fırçalama yöntemiyle tuzlayıp kuruttuktan sonra yıkamak, poliüretan köpükle negatif-temas mühürleme kullanılan başlıca yöntemlerdir.⁷⁰ İmplant kılıfları başlangıçta farklı por boyutlarında üretilmiştir. Por boyutunun dokunun

implanta yapışmasında önemli rol oynadığı düşünülmüştür.⁷¹ Fakat por boyutu ile KK arasında korelasyon bulunamamıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda makrotextured implantların fibröz doku ve KK oluşumunu azalttığı gözlenmiştir.⁷² Düz ve pürüklü yüzeyli implantlarda KK gelişiminde rol oynayan hücresel ve moleküler süreçler farklıdır. (Şekil 3) Günümüzde makrotextured implantlar düz ve mikrotextured implantlara kıyasla BIA-ALCL riskini arttırdığı için kullanılmamaktadır, bu risk artışının sebebi henüz bilinmemektedir.⁷³



Şekil 3. Düz ve pürüklü yüzey implantlarda hücresel ve moleküler süreç⁷³

2.6.3.2. Cerrahi Yöntemler ve Uygulamalar

Subpektoral implant yerleştirilmesi subglandüler yerleştirilmeye kıyasla daha az KK insidansına sahiptir. Grade III/IV KK subpektoral yerleştirilen vakalarda % 2,8 oranında, subglandüler yerleştirilen vakalarda % 8,6 oranında görülür.⁷⁴ Periareolar insizyonla yerleştirilen vakalarda grade III/IV KK insidansı inframammaryan insizyonla yerleştirilenlere kıyasla beş kat daha fazladır.⁷⁵ İmplantın S.epidermidis, koagülaz negatif Stafilokok ve Propionibacterium Acnes gibi cilt florasında bulunan bakterilerle

kontaminasyonu, cerrahi sırasında implant ve hasta cildi arasındaki temasın en az seviyeye indirilmesi gerektiğini gösterir. Bu nedenle son yıllarda “no touch” tekniği adı verilen, implant paketi açıldıktan itibaren bakteriyel teması minimize etmek için yerleştirme aparatları da kullanılan (Keller funnel) yaklaşım benimsenmiştir.⁷⁶

2.6.4. Kapsül Kontraktürünün Önlenmesinde Farmakolojik Yöntemler

Ekzojenik hipotezde KK'ye cerrahi sırasında oluşan bakteriyel kontaminasyonun neden olduğu varsayılır, bu nedenle bakteriyel kontaminasyonu azaltmak için cerrahi yöntem ve metodların geliştirilmesi hedeflenir.⁷⁷ İmplantın fiziksel modifikasyonları yararlı ve güvenilir avantajlar sağlasa da, günümüzde farmakolojik yaklaşım ön plana çıkmıştır. 2016 yılında Amerikan Plastik Cerrahlar Derneği tarafından yapılan online ankette 1067 cerrahın % 3,5'i KK tedavisinde her zaman farmakolojik ajanlar kullandığını, % 36,6'sı KK başlangıç aşamasında kullandığını, % 8,4'ü ileri KK tedavisinde ilk seçenek olarak kullandığını, % 52,3'ü ise KK tedavisinde hiç farmakolojik ajan kullanmadığını beyan etmiştir.⁷⁸ Bu farklı yaklaşımların sebebi farmakolojik tedavinin etkinliği konusundaki farklı düşüncelerdir. KK tedavisinde etkili yöntemin ne olduğu sorusunu % 54,9'u masaj olarak yanıtlamıştır.

2.6.4.1. Kullanılan İlaç Çeşitleri

Preop, perop ve postop dönemde uygulanan çeşitli ilaçlar KK insidansını ve postop komplikasyonları azaltır. KK oluşum mekanizmaları düşünüldüğünde, bu ilaçlar anti-inflamatuar, anti-fibrotik ve antibakteriyel etkilidir. Kullanılan ilaçların çoğu bu etkileri kombine şekilde sergiler.

KK patogenezi net olarak bilinmese de, implantı çevreleyen dokularda ortaya çıkan inflammatuar yanıt ve devamında gelişen fibrotik cevap aşıkardır.⁷⁹ Bu nedenle KK insidansını azaltmada rasyonel strateji anti-inflamatuar ilaç kullanmaktır. Klinik olarak farklı sınıflarda yer alan anti-inflamatuar ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlar non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), glukokortikoidler, antihistaminikler, aminosalisilatlar, lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA), Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD)'dır.

LTRA zafirlukast ve montelukast 1990'dan bu yana astım tedavisinde kullanılmaktadır.⁸⁰ Eozinofil, bazofil, mast hücreleri ve makrofaj gibi hücrelerden salınan, araziidonik asitten sentezlenen güçlü inflamatuvar mediatör olan sisteinil lökotrienleri ve düz kasların kontraksiyonunu inhibe ederek etki gösterirler.⁸¹ KK tedavisinde etkisini myofibroblast kontraksiyonunu baskılayarak gösterir.⁸² Şiddetli KK olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış lökotrien reseptör aktivitesi izlenmiştir.⁸³ Zafirlukast lökotrien C₄, D₄ ve E₄ inhibisyonu yapar, montelukast sadece D₄ inhibisyonu yapar.

Fibrozis KK'nin temel nedeni olup fibroblast sayısı ile KK şiddeti arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Bu nedenle transforming growth factor-beta (TGF-β), tirozin kinaz ve peroksizom proliferatör aktive reseptörleri (PPARs) hedefleyen anti-fibrotik ilaçlar kullanılmaktadır. TGF-β fibroblast aktivasyonunda majör rol oynar. Tirozin kinazlar biyolojik cevapları tetikleyebilen veya baskılayabilen kilit moleküllerdir. PPAR DNA üzerinde etkili reseptör ailesi olup fibrozisi tetikleyen molekülleri kodlayan genleri baskılar. Bazı anti-fibrotik ilaçlar interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi mediatörler ile B ve T gibi immün sistem hücrelerini inhibe ederler. KK tedavisi ve önlenmesinde kullanılan anti-fibrotik ajanlar pirfenidon ve halofuginon'dur.^{84,85}

2.6.4.2. Preoperatif İntravenöz Antibiyotik Tedavisi

Son yıllarda implant bazlı meme rekonstrüksiyon hastalarına preoperatif IV antibiyotik tedavisi verilmektedir. Enfeksiyona en sık yol açan duyarlı Staphylococci için birinci veya ikinci kuşak sefalosporin, penisilin alerjisi olanlara vankomisin/gentamisin verilmektedir.⁸⁶ Ballard ve ark.yapmış olduğu çalışmada preoperatif IV antibiyotik kullanımı 2011 (% 3,8) ve 2015 (% 98,7) yılları arasında ciddi oranda artış göstermiştir.⁸⁷ Temel amaç akut yara enfeksiyonunu engellemektir. Cerrahiden hemen önce tek doz verilmesi yeterliyken, uzayan ve kanamanın fazla olduğu vakalarda ikinci doz verilebilir. Townley ve ark.yapmış oldukları çalışmada implantla meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda preoperatif tek doz IV antibiyotik tedavisinin akut enfeksiyonu önlemede postoperatif drenler çekilene kadar oral yolla verilen antibiyotikler kadar etkili olduğunu göstermiştir.⁸⁸

2.6.4.3. Postoperatif İntravenöz Antibiyotik Tedavisi

Meme implant cerrahisi sonrası enfeksiyonu önlemek amacıyla antibiyotik tedavisi başlanması konusunda ortak bir görüş birliği yoktur. Literatürde postoperatif antibiyotik tedavisi verilmeyen durumlarda enfeksiyon oranının ciddi şekilde artış gösterdiği bildirilse de⁸⁹, postoperatif 24. saatten sonra antibiyotik tedavisinin faydalı olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur.⁹⁰ Destekleyici kanıtların yetersizliği, maliyet, hipersensitivite reaksiyonları, antibiyotik direnci gibi nedenlerden dolayı klinik gereksinim yoksa postoperatif antibiyotik tedavisi önerilmemektedir.⁹¹

2.6.4.4. Oral İlaç Tedavisi

Oral yolla tedavi modern tıpta en sık kullanılan ilaç uygulama yöntemidir. Non-invaziv, hasta uyumu ve kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilir. KK'nin önlenmesi veya tedavisinde birçok ilaç oral yolla kullanılmaktadır. Zafirlukast (Accolade) ve montelukast (Singulair) oral tablet en yaygın kullanılan ilaçlardır.^{92,93} Benzer şekilde birçok NSAİİ ve simvastatin rutin olarak oral yolla verilir. Bazı ilaçların oral yolla verilmesini kısıtlayan faktörler vardır. Bunlar; düşük çözünürlük ve mukozal permeabilite, gastrointestinal sistem (GİS)'te kötü stabilite, düşük biyoyararlanım ve sistemik yan etkilerdir. Bu nedenle hedef bölgeye odaklı ilaç uygulama yöntemleri KK tedavisinde daha etkilidir.

2.6.4.5. İmplant Yüzeyinin Etken Maddeler ile Modifikasyonu

Endojen hipoteze göre KK'nin sebebi normal cilt florası ile kontamine olmuş implanta karşı gelişen abartılı YCR'dir.⁹⁴ Bu hipotezi destekleyen klinik veriler kısıtlı olsa da, implant biyouyumluluğunu artıran, protein adsorpsiyonunu azaltan fiziksel ve kimyasal yüzey modifikasyon yöntemleri sıklıkla bildirilmektedir.⁹⁵ Zwitteriyonik moleküller gibi farklı maddelerle implant yüzey modifikasyon çalışmaları son yıllarda popüler olsa da, literatürde farmakolojik ajanlarla ilgili az sayıda makale vardır. Zeplin ve ark. yapmış oldukları çalışmada TGF- β sinyal yolağını bloklayarak tip 1 kollajen sentezini inhibe eden halofuginon laktat'ı implant yüzeyine yerleştirmiştir.⁸⁵

Bakır iyonlarının antibakteriyel etkili olduğu bilinmektedir. İn vitro çalışmada implant yüzeyi bakır asetat ile kaplanmış ve 8 hafta boyunca kontrollü bakır salınımı olduğu, Staphylococcus epidermidis'in implanta tutunmasını azalttığı ve direkt antibakteriyel etkili olduğu gözlenmiştir.⁹⁶

Hidrofobik implant yüzeyi protein adsorpsiyonu ve bakteri adezyonunu kolaylaştırır. Joo ve ark. hyalüronik asit ve jelatinden oluşan çapraz bağlı hidrojel kullanarak kimyasal modifikasyonla implant yüzeyini hidrofilik yapan bir yöntem tanımlamıştır.⁹⁷ Ticari açıdan yüksek üretim maliyeti ve kompleks üretim aşamalarından dolayı benimsenmemiş olsa da, farelerde yapılan çalışmada hidrofilik yüzeyli implantın bakteriyel adezyonu azalttığı, biyoyumluluğu artırdığı, kapsül kalınlığını orta düzeyde azalttığı bildirilmiştir.

2.6.4.6. İmplant ve Çevre Dokuların İrrigasyonu

KK ve BIA-ALCL riskini azaltmak için steril ve ilaçlı solüsyonlarla implant ve yerleştirileceği bölgenin irrigasyonu rutin olarak yapılmaktadır.⁹⁸ En yaygın kullanılan solüsyonlar steril serum fizyolojik (SF), üçlü antibiyotik (basitrasin, neomisin, polimiksin B), triamsinolon asetonid'dir. Bazı çalışmalar üçlü antibiyotik kullanımını desteklerken,⁹⁹ bazıları da etkinliği kanıtlayan ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmektedir.¹⁰⁰

Mastektomi operasyonlarında sentinel lenf nodu tespiti için kullanılan metilen mavisi kullanılan dozdan bağımsız olarak KK riskini % 75 artırır.¹⁰¹ Povidon iyot gibi antiseptiklerle implantın yerleştirileceği bölgenin irrigasyonu grade III/IV KK oluşumunu azaltır, IV sefuroksim ve gentamisin verilmesi bu etkiyi artırır.¹⁰² Sefazolin, sefalotin, basitrasin, gentamisin gibi antibiyotiklerin topikal uygulanması enfeksiyon ve seroma riskini % 50 azaltsa da KK önlenmesinde belirgin etki göstermez.¹⁰³

Bu sonuçlar implant sahasının antibiyotik ve antiseptiklerle irrigasyonun KK riskini azaltmada önemli olduğunu göstermekle birlikte yapılması zorunlu değildir.

2.6.4.7. Silikon İmplant Kılıfının İlaç ile Entegrasyonu

Subdermal implantlar, vajinal halkalar ve rahim içi araç (RIA) gibi silikon elastomer ilaç salınım sistemlerine solid kristallin ilaçların entegrasyonu kolaydır ve sıklıkla kullanılır, bu stratejiden yola çıkarak ilaç salınımı yapan meme implantları ile ilgili bildiri yoktur.^{104,105} Bunun muhtemel sebepleri mevcut meme implantı üretim protokollerinde ilaç entegrasyon kapasitesinde yaşanan zorluklar, entegre edilen ilacın implantın performansını etkilemesi ve mevzuat düzenlemelerindeki engellerdir. Buna rağmen bazı araştırmacılar permeasyon yöntemini kullanarak implant kılıfı ve dolgu maddesini ilaçla entegre etmiştir. Darouiche ve ark. tavşanlarda test etmek üzere minyatür silikon kılıflarına minosiklin ve rifampin entegre etmişlerdir.¹⁰⁶

2.6.4.8. Silikon Jelin İlaç ile Entegrasyonu

Literatürde silikon jel ile entegre edilen ilaçlarla ilgili yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Keflin (sefalotin) ve Garamisin (gentamisin) solüsyonları silikon jel içine yerleştirilmiş ve kontrollü salınım sayesinde fibröz kapsül oluşumunu önlediği gözlenmiştir.¹⁰⁷ Bunun dışında bildirilen bir çalışma yoktur. Bu çalışmayı yapan cerrahlar daha sonraki yayınlarında implantı betadin ile irrije etmeyi seçmişlerdir.¹⁰⁸

2.6.5. Kapsül Kontraktürünün Tedavisi

Cerrahi tedavi Baker grade III ve grade IV kontraktürlerde endikedir.¹⁰⁹ Başlangıçta teknikler kapsülotomi üzerine yoğunlaşsa da, günümüzde kapsülektomi, implantın bulunduğu planın değiştirilmesi ve implant değişimi üzerine yoğunlaşmıştır.¹¹⁰

Kapsülotomi tekniğinde kapsüle radial skrolama yapılarak kontrakte kapsül rahatlatılır ve implant için daha geniş alan yaratılır. Kapsülektomi tekniğinde kapsül parsiyel veya total olarak ekstrakte edilir. Hastanın klinik tablosuna göre bu iki teknikten biri seçilebilir. Kontraktür üzerindeki tedavi edici değerleri ve rekürrens oranları birbirine benzerdir.¹¹¹

Subglandüler yerleşimli implantlarda yeterli meme dokusu varsa total kapsüektomi yapılabilir. Submusküler yerleşimli implantlarda ise göğüs duvarına zarar vermemek için anterior kapsüektomi önerilir.¹¹²

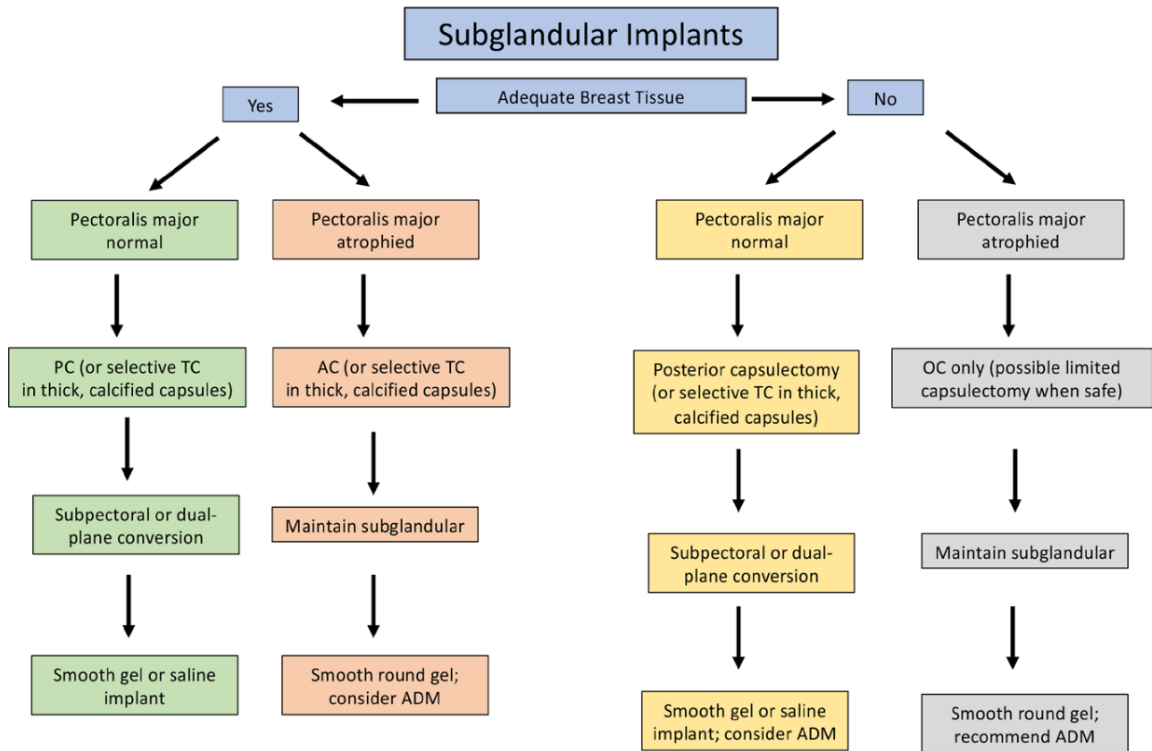
İmplantın yerleştirildiği paketin değiştirilmesi ile kontraktür rekürrensini belirgin derecede azaldığı bildirilmektedir. Bunlardan en sık destek gören ise subglandüler yerleşimli implantın submusküler veya dual plana yerleştirilmesidir.¹¹³

İmplant değişimi yapılan vakalarda rekürrens oranı düşük bulunmuştur. Özellikle implantın yerini değiştirmeden yeni implantın yerleştirilmesi önerilmektedir. Aynı implantın aynı plana tekrar yerleştirildiği vakalarda rekürrens oranı yüksek bulunmuştur.¹¹⁴

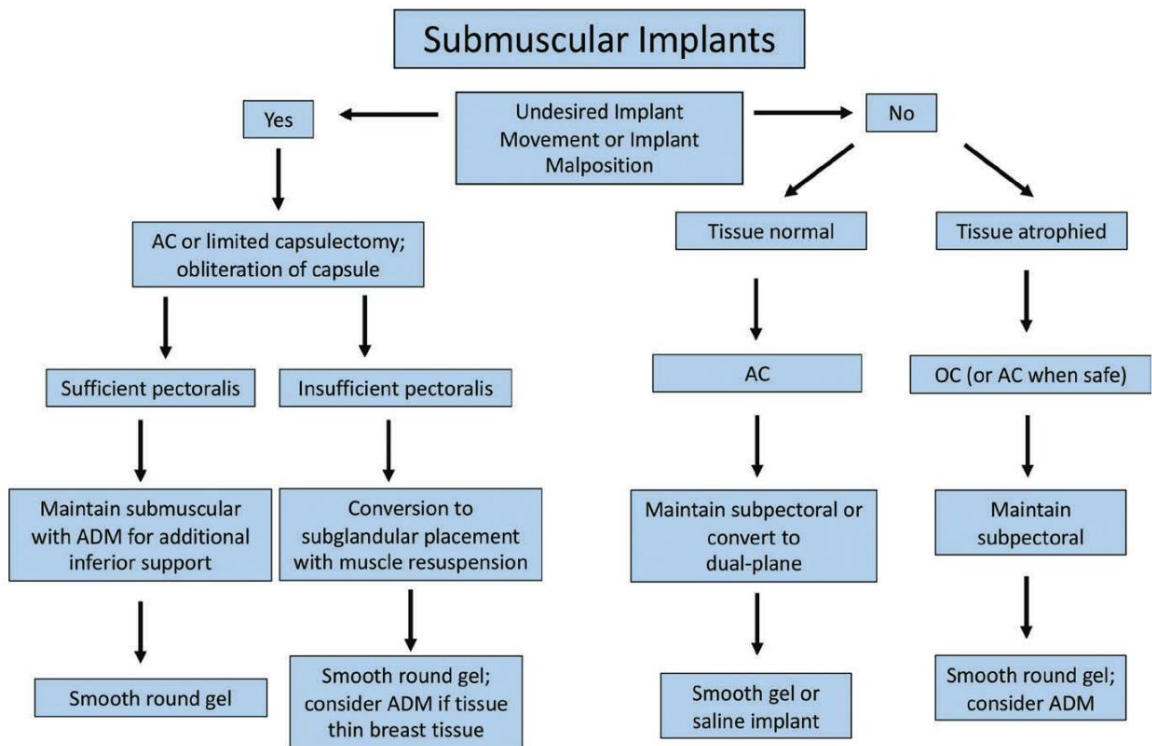
Textured (pürtüklü) implantlarda kontraktür oranı düz yüzeyle implantlara göre daha düşüktür. Makrotextured implantlarda bu oran daha da azalmaktadır. Fakat textured (pürtüklü) implantların BIA-ALCL riskinde artış yapması sonucu kullanımları ciddi anlamda azalmıştır. Biocell makrotextured Allergan meme implantlarının kullanımı 2019 yılında FDA tarafından yasaklanmıştır.¹¹⁵

Asellüler dermal matriks (ADM) kullanımı son yıllarda hızla artmıştır. Kapsül kontraktürü tedavisinde ADM kullanımını karşılaştıran iki çalışmada rekürrens oranları düşük bulunmuştur.¹¹⁶ Literatürde ADM'in kapsüektomi bölgesinde ve yumuşak doku desteğine ihtiyaç duyulan alanlarda kullanılması önerilmektedir.¹¹⁷

Baker grade III ve grade IV hastaların cerrahi tedavisinde önerilen algoritmalar subglandüler (Şekil 4) ve submusküler (Şekil 5) yerleşime göre iki gruba ayrılmıştır.



Şekil 4. Subglandüler yerleşimli, Baker grade III ve IV hastalarda cerrahi tedavi algoritması



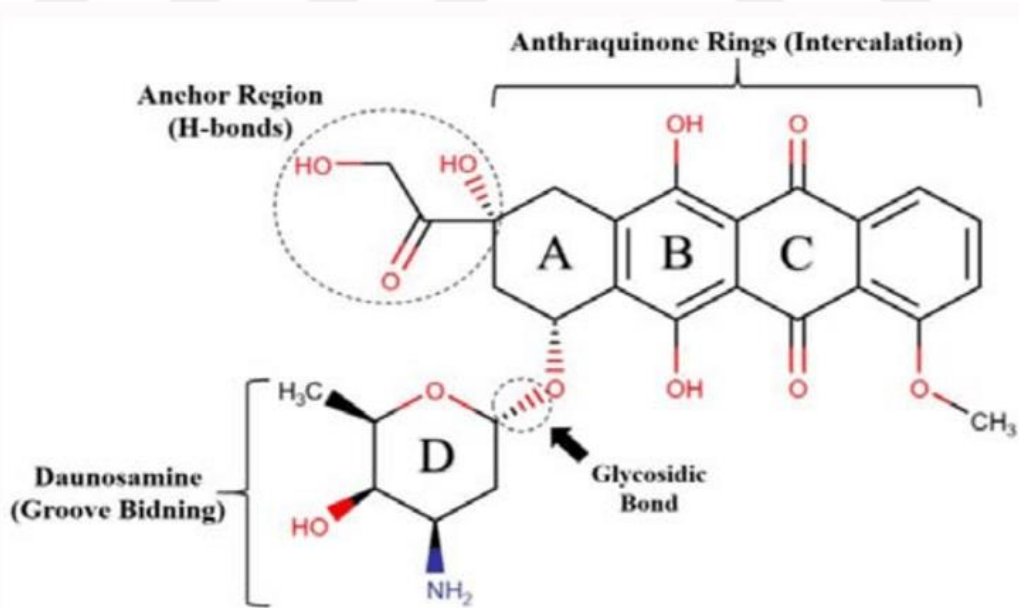
Şekil 5. Submusküler yerleşimli, Baker grade III ve IV hastalarda cerrahi tedavi algoritması

2.7. Dokсорubisin

Dokсорubisin antrasiklinler grubunda yer alan ve ilk kez 1969 yılında *Streptomyces peucetius* var. *caesius* bakterisinden ekstrakte edilmiş bir ilaçtır. Başlangıçta antibiyotik olarak kullanılsa da günümüzde meme, akciğer, mide, over, tiroid, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, multiple myelom, sarkom ve pediatrik kanser vakalarında yaygın olarak kullanılmaktadır.¹¹⁸

2.7.1. Kimyasal Yapısı ve Etki Mekanizması

Non-selektif sınıf I antrasiklin olan Dokсорubisin' in kimyasal yapısında şeker ve aglikon halkaları bulunur. Aglikon; kinin-hidrokinon yan grupları, metoksi kısa yan zincirler ve karbonil grubundan oluşan tetrasiklik halka şeklindedir. Şeker komponenti (daunosamin olarak da bilinir) glikozidik bağ ile halkalardan birine bağlanır. Bu yapı 3-amino-2,3,4-trideoksi-L-fukosil bileşeninden oluşur. (Şekil 6)

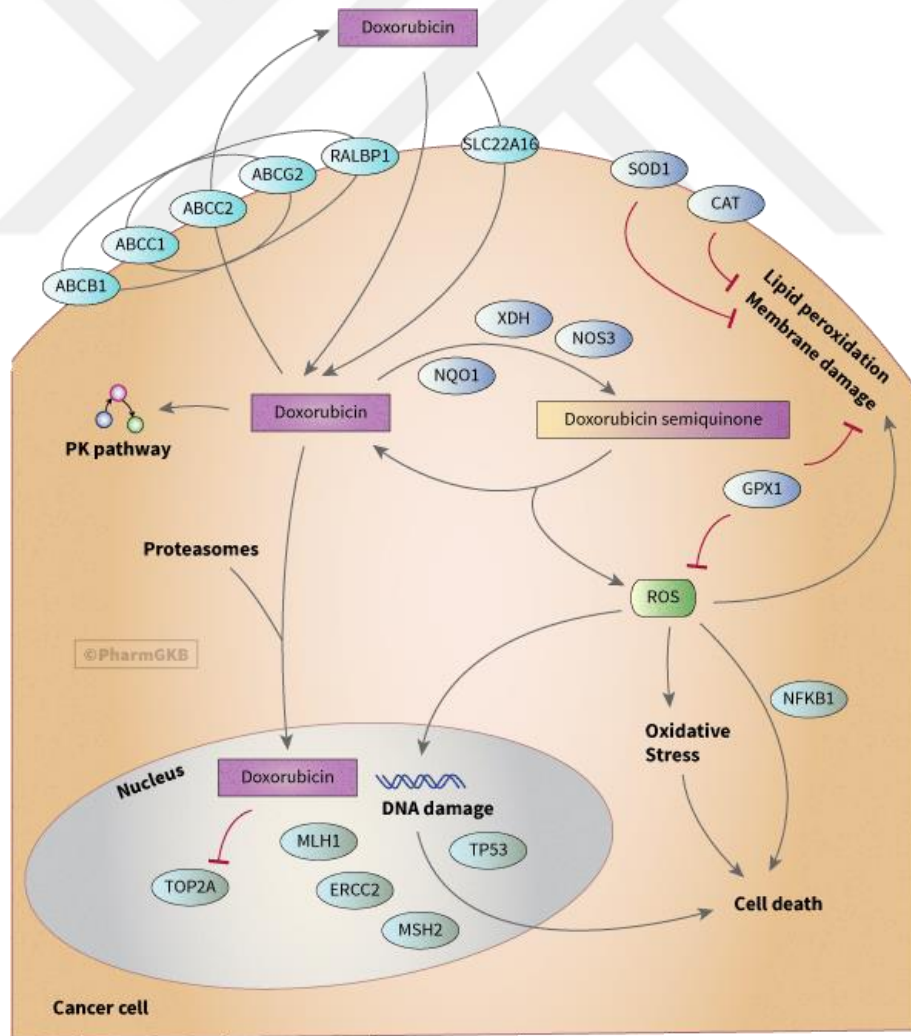


Şekil 6. Dokсорubisin'in kimyasal yapısı

FDA onaylı kemoterapötik ilaçlar arasında en güçlü ajanlardan biri olarak gösterilen Dokсорubisin uzun yıllardır etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Hızlı çoğalan

hücreler üzerindeki etkinliği ve hastalık progresyonunu yavaşlattığı birçok kez kanıtlanmıştır. Kullanımını kısıtlayan başlıca neden nonkanseroz hücreler üzerindeki toksisitesidir.

Doksorubisin kanser hücrelerinde DNA'ya interkale olur ve topoizomeraz II aracılı DNA onarımını bozar. Bunun yanında serbest radikaller oluşturarak hücre membranını, DNA ve protein hasarına yol açar.¹¹⁹ Doksorubisin hücre içinde anstabil bir metabolit olan Doksorubisin semikinon' a oksidize olur. Bu madde daha sonra SOR oluşturan bir reaksiyonla tekrardan Doksorubisin' e dönüşür. SOR oksidatif stres, DNA hasarı, lipid peroksidasyonu, membran hasarı oluşturur ve apoptozisi tetikler.¹²⁰ Ek olarak hücre nükleusu içinde topoizomeraz II enzimine bağlanarak DNA hasarı ve hücre ölümüne yola açar.¹²¹ (Şekil 7)



Şekil 7. Doksorubisin' in kanser hücresinde farmakodinamisi

Kollajen hücre içinde prokollajen olarak sentezlendikten sonra endoplazmik retikulum içine alınarak stabil form olan üçlü heliks yapısına çevrilir. Bu aşamada kollajen yapısında bulunan prolin ve lizin rezidüleri sırasıyla prolil 4-hidroksilaz ve lizil hidroksilaz enzimleri ile katalize olur.¹²² Prolil 4-hidroksilaz peptid prolin rezidülerini post-translasyonel konversiyonla trans-4-hidroksiprolin'e çevirir. Bu sayede prolin rezidüleri aktifleşerek termal stabilite sağlayan forma dönüşmüş olur.

Prolil 4-hidroksilaz enziminin oluşturduğu son ürün kollajen stabilitesinde önem arz ettiği için antifibrotik ilaçların temel hedefi bu enzim olmuştur. Hepatik fibrozis, granüloma formasyonu, hipertansif vasküler lezyonlar gibi aşırı kollajen birikimi ile karakterize durumlarda prolil 4-hidroksilaz aktivitesi yüksektir.¹²³

Doksozobisin prolil 4-hidroksilaz enzimini inhibe eder. Klinik olarak Doksozobisin uygulamasının bilinen yan etkilerinden biri yara iyileşmesinin zayıf olmasıdır. Doksozobisin verilen ratlarda kollajen sentezindeki bozulmaya bağlı kötü yara iyileşmeleri izlenmiştir. L.Ízaguirre ve ark. yaptığı çalışmada Doksozobisin' in mitotik aktivite ve hücre sağkalımını azalttığını göstermiştir. Protein sentezi ve prolil 4-hidroksilaz inhibisyonu ile kollajen sentezini belirgin azalttığı belirtilmiştir.¹²⁴

2.7.2. Farmakokinetik ve Eliminasyonu

Doksozobisin' in farmakokinetiği ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda IV uygulama sonrası multifazik dağılım gözlenmiştir. IV infüzyon sonrası trifazik plazma kleransı başlar. Bu sayede hücreler tarafından hızlıca içe alınır, dağılım yarı ömrü 3-5 dakikadır. Doksozobisin' in terminal yarı ömrü 24-36 saattir, yani hücrelerden elimine olması alımına göre çok daha uzun zaman alır.¹²⁵

İlacın toksik risklerini azaltmak için kararlı durum dağılımı göstermesi elzemdir. Dağılım miktarı 500-800 l/m² arasındadır, bu da hücrelere potent miktarda Doksozobisin alındığını gösterir. Doksozobisin ve majör metaboliti Doksozobisinol plazma proteinlerine bağlanır. Birçok ilaç gibi Doksozobisin de pasif difüzyon ile hücre içine girer. Hücre içi konsantrasyonu hücre dışına göre 10-500 kat fazladır. Hücre çekirdeğinde sitoplazmaya göre 50 kat daha fazla bulunur. Daha spesifik olarak çekirdekte 340 µm satürasyon seviyesine ulaşır, kabaca bir molekül Doksozobisin DNA'daki beş baz çiftiyle interkale olur.¹²⁶ Serbest Doksozobisin molekülleri

(intraselüler dozun %2'si) golgi aparatı, mitokondri ve lizozom gibi organellerin etrafında rastgele dağılım gösterir.¹²⁷

Doksozobisin karaciğer hücrelerinde akümüle olur, kemik iliği ve beyaz kan hücrelerinde plazmaya göre 200-500 kat daha fazla bulunur. Dokulara girişı hızlı olduğu için kan seviyeleri hızla düşer. Hücre içine hızla penetre olma özelliği bulunan Doksozobisin, lipofilik karakteri ve DNA interkalasyonu ve bağlanma sayesinde çekirdek içinde kalır. Yüksek penetrasyon özelliğine rağmen kan beyin bariyerini (KBB) geçemez.

Doksozobisin karaciğerde kimyasal modifikasyona (biyotransformasyon) uğrar. Aldo-ketoreduktaz ve ubikütöz sitoplazmik karbonil reduktaz enzimleri ile yapısındaki Doksozobisinol grubu redüksiyona uğrar. Doksozobisin ve Doksozobisinol metabolize olmak için hidrolitik glizodik ve reduktif klevaj, O-sülfasyon, O-demetilasyon ve O-glukuronidasyon gibi reaksiyonlar girerler. Asit-katalizid hidroliz ile yapısında bulunan şeker komponentlerinin glikozidik bağları yıkılarak eliminasyonu sağlanır. Glikozidik bağların hidrolizi ile Doksozobisin' den Doksozobisinon, Doksozobisinol' den Doksozobisinolon oluşur.¹²⁵

Doksozobisin' in plazma kleransı 324-809 ml/min/m² olup hepatobilyer sistem tarafından yönetilir. Atılan kısmın %50'si safra yoluyla, %5-12'si idrar yoluyla 5-7 günde uzaklaştırılır. %3 civarı Doksozobisinol formunda idrarla atılır. İlk 24 saatten sonra %10-20 civarı feçesten atılır. Obez hastalarda sistemik klerans hızı daha düşüktür. Bolus infüzyon sonrası plazma Doksozobisinol seviyesi Doksozobisin' e paralel şekilde artar ve azalır. İnfüzyon süresi ve miktarı arttıkça plazma Doksozobisinol konsantrasyonu Doksozobisin' i geçer.¹²⁵

2.7.3. Toksikite ve Yan Etkileri

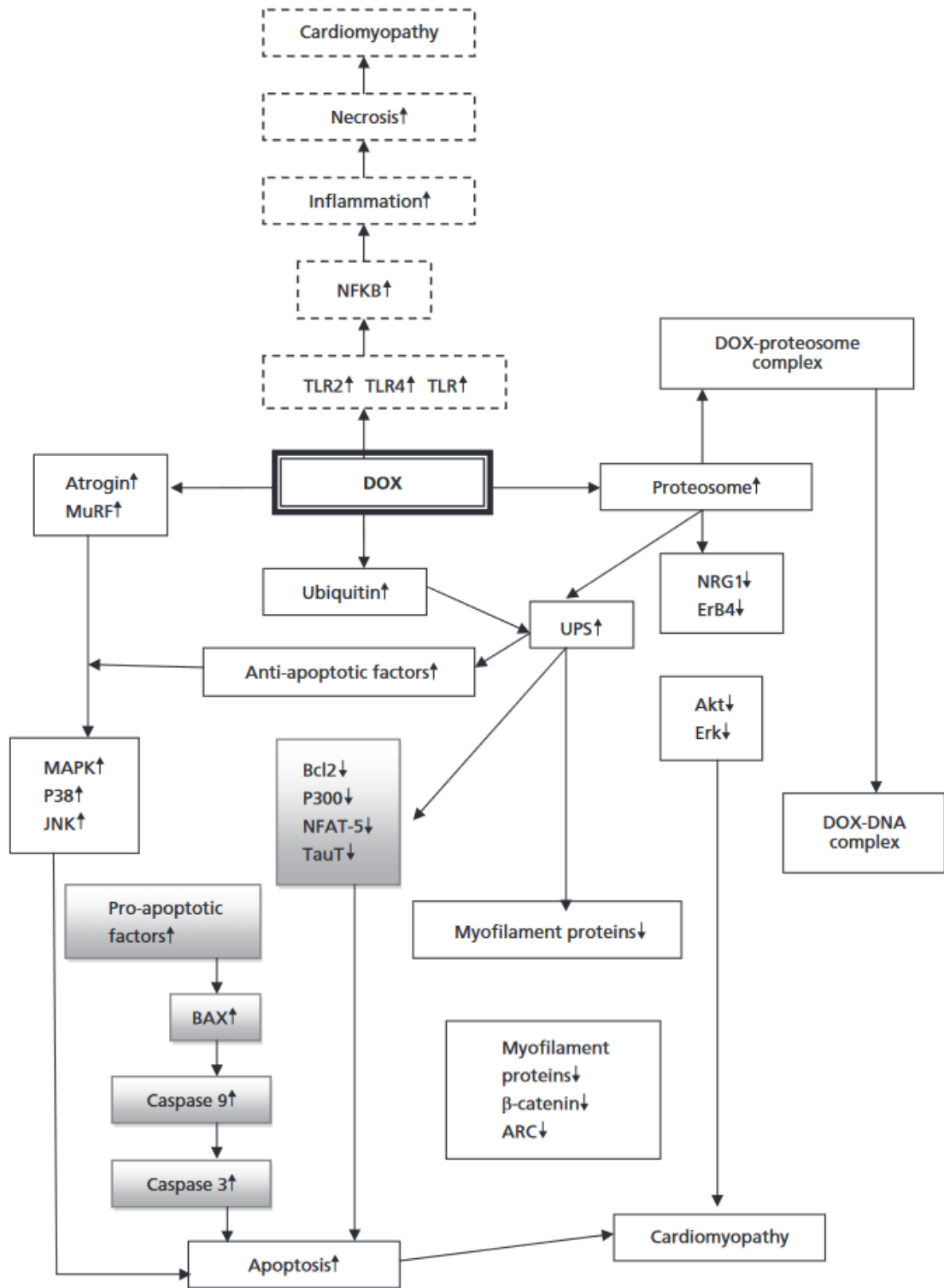
Antrasiklinler'in temel yan etkisi çok yönlü sitotoksitedir. Bunlardan en yaygın olan ise kardiyotoksitedir. Doksozobisin' in 1970'li yıllarda faz II ve faz III çalışmalarında bulantı ve kusma, GİS problemleri, alopesi, baş dönmesi ve halüsinasyon gibi bir takım yan etkilere neden olduğu gözlenmiştir.¹²⁸ Doksozobisin tümöre spesifik etki göstermez, sağlıklı hücrelerin büyümesini de etkiler. Bunun sonucunda immün sistemde zayıflama, enfeksiyonlara yatkınlık, yorgunluk ve iyileşme süresinde uzama

ortaya çıkar. Bu yan etkilerin oluşması ve ağırlık derecesi Doksorubisin dozuna ve hastanın kemik iliği rejenerasyon kapasitesine bağlıdır. Devamlı venöz uygulama sonrası fleboskleroz yapabilir, ekstravaze olması durumunda doku nekrozlarına yol açabilir. Ekstravazasyona bağlı selülit, tromboflebit ve eklem hareketlerinde kısıtlılık görülebilir.¹²⁸

2.7.3.1. Kardiyotoksisite

Doksorubisin' in en bilinen yan etkisi kardiyotoksisitedir. Bunun birkaç farklı mekanizmayla ortaya çıktığı düşünülmektedir (Şekil 8). Bu nedenle Doksorubisin tedavisi mutlaka kısıtlı dozlarla yapılmalıdır. Kalp kası hücrelerinde yapısal değişiklikler yaparak genişlemelerine neden olur. Bunu atrial natriuretic peptide (ANP) ve brain natriuretic peptide (BNP) genleri üzerinden yapar. Bu iki genin yüksek düzeyde ekspresyonu kardiyak hipertrofiye neden olur. Bir diğer mekanizma Doksorubisin' in kalp kası hücrelerinde mitokondriyi etkilemesidir. Doksorubisin hücre içinde SOR düzeyini artırır, bu radikaller mitokondriden sitokrom c salgılanmasını artırarak apoptotik kaskadı aktive ederler. SOR ve demir iyonlarının oksidasyonu sonucu kardiyomyopati ortaya çıkar. Troponinler ve proBNP gibi spesifik biyomarkerların ölçümü ile Doksorubisin kardiyotoksisitesi erken evrede tespit edilebilmektedir.¹²⁹ Antioksidan ve demir şelatörleri tedavide denenmesine rağmen etkileri görülmemiştir. Bu da SOR ve demir oksidasyonu dışında farklı olayların da kalp kasına hasar verdiğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada Doksorubisin' in GATA binding protein 4 (GATA-4) seviyesini azalttığı, p53 ve p300 degradasyonunu artırdığı, bunun sonucunda kardiyomyositlerin apoptozisini tetiklediği gösterilmiştir.¹³⁰ GATA-4 kardiyomyositlerde anti-apoptotik gen olan Bcl-xL'yi aktive eden bir transkripsiyon faktörüdür.¹³⁰

Kemoterapi alan hastalarda yorgunluk ve immün sistemin baskılanması çok yaygındır. Doksorubisin sitokin üretimini artırır, sitotoksik T lenfositler ve NK hücrelerini aktive eder.¹³¹ Doğal ve kazanılmış bağışıklık sistem üyelerini bu şekilde uyarması kalp hücrelerindeki hasarı artırır.



Şekil 8. Dokсорubisin' in kardiyotoksisite mekanizması

2.7.3.2. Nörotoksisite

Doksorubisin kan beyin bariyerini geçemediği için beyne olan toksik etkileri indirekt şekilde olur. TNF- α üretimini artırarak beyinde yer alan mikrogial hücrelerin inflamatuvar sitokin sentezlemesini uyarır. TNF- α seviyesi yükselince indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) aktifleşerek reaktif nitrojen türleri (RNT) sentezler. Ortamdaki RNT seviyeleri yükseldikçe mangan süperoksit dismutaz (MnSOD) gibi proteinler nitrazyona uğrar. Proteinler nitrazyona uğradıkça SOR üretimini tetikleyerek mitokondriyal porların permeabilitesini artırarak apoptozis yolağını aktifleştirir.¹²⁸ Tüm bunların sonucunda kognitif bozukluklar, hafıza kaybı ve vizyospasiyel yeteneklerde azalma ortaya çıkar. Tedavi sonrası 1 yıl içinde bu fonksiyonlar geri kazanılır.¹³²

2.7.3.3. Hepatotoksisite

Doksorubisin karaciğer hücrelerinde de hasara yol açar. Tedavi gören hastaların %40'ında farklı oranlarda karaciğer hasarı görülür. Karaciğerin temel görevi metabolizma ve detoksifikasyondur. Birçok ilaç gibi Doksorubisin de karaciğerde metabolize edilir. Doksorubisin vücuda verildikten sonra çoğunluğu karaciğerde akümüle olur ve metabolizasyon süreci başlar. Bu süreçte karaciğerde yüksek oranda SOR oluşur. Biriken SOR'lar DNA hasarı, lipid peroksidasyonu, Vitamin E seviyelerinde azalma, indirgenmiş glutatyon (GSH) miktarında azalma yaparlar. Doksorubisin ayrıca AMP, ADP ve ATP gibi inorganik fosfat seviyelerini düşürerek hepatosit hasarı oluşturur. ATP-binding cassette Doksorubisin' in karaciğer hücrelerinden dışarı atılmasını sağlar. Bu nedenle fosfat seviyeleri düşükçe hücre içinde Doksorubisin birikmeye başlar. ATP düzeyini vücutta genel olarak azalttığı için kemoterapi hastalarında güçsüzlük, kas ve mental yorgunluklara neden olur.

2.7.3.4. Nefrotoksisite

Doksorubisin böbrekte glomerüler podositleri hasarlayarak nefropati ve proteinüri yapar. Mitokondri içinde kompleks I ve IV'ün aktivitesini bozarak trigliserid, süperoksit ve sitrat sentaz seviyelerini yükseltir, vitamin E ve antioksidanları azaltır. Nefron

yapısındaki bozulma glomerüloskleroz ile sonuçlanır. Takiben hipertansiyon, steroide dirençli proteinüri ve renal yetmezlik ortaya çıkar. Böbrekte rejenerasyon yeteneği karaciğerdeki gibi güçlü değildir. Glomerül hasar başladıktan sonra böbrek fonksiyonları giderek kötüleşmeye başlar. Metabolitler vücuttan yeterince uzaklaştırılamayacağı için toksik yan etkiler tüm vücuda yayılır.

2.7.3.5. Diğer Yan Etkiler

Bazı hastalarda kutanöz hasarlar gibi diğer yan etkiler görülür. Dermal krizler ve tırnak yataklarında hiperpigmentasyon, alopesi, kaşıntı, fotosensitivite ve döküntü görülebilir. Hipersensitivite ile ilişkili anafilaksi, ateş ve ürtiker ortaya çıkabilir. Erken tedavi döneminde GİS'te mukozit, bulantı ve kusma yapabilir. Takip eden 10 gün içinde semptomlar rahatlar, bazı hastalarda kolon ve çekumda ülserasyon ve nekroz oluşabilir, bu durum ağır enfeksiyonlara hatta ölüme sebep olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı'nın 31.10.2023 tarihli onayı ve TTU-2024-16662 proje numarası ile Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu desteğiyle yürütülmüştür.

Çalışmamız “WMA Helsinki Deklarasyonu” – “İnsanlar ile Yapılan Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler”, deney hayvanları işe yapılan çalışmalar için “Hayvanlar ile Yapılan Biyotıp Araştırmalarında Uluslararası Rehber İlkeler” ve “Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımı ve Bakımı için Kılavuz” direktiflerine uyarak yürütülmüştür.

Çalışmamız, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapılmıştır.

Bu çalışmada toplamda 24 adet, ağırlıkları 250 – 300 gr arasında değişen dişi “Wistar - Albino” sıçanlar kullanıldı. Her birinde tek sıçan olacak şekilde uygun kafeslere yerleştirilen sıçanlar 25°C oda sıcaklığında, nem oranı % 40-50 olacak şekilde, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık koşullarda barındırıldı. Deneklerin beslenme ihtiyacı, standart laboratuvar yemi ve su verilerek düzenli olarak karşılandı.

3.1. Çalışma Grupları

İstatistiksel olarak anlamlı olması için gereken minimum sayı dikkate alınarak toplamda 24 adet sıçan 3 gruba ayrıldı. Planlanan çalışma grupları;

Grup 1 (n=8) : Kontrol grubu. Bu grup mevcut parametrelerin karşılaştırılması amacıyla diğer gruplarla aynı beslenme ve ortam sağlanarak herhangi bir cerrahi işlem yada ilaç enjeksiyonu yapılmadan takip edildi.

Grup 2 (n=8) : Deney kontrol grubu. Bu gruptaki sıçanlara intraperitoneal anestezi altında sırt bölgesinden insizyonla girilerek panniculus carnosus altında oluşturulan poşa silikon implant yerleştirildi ve sonrasında herhangi bir ilaç tedavisi yapılmadan takip edildi.

Grup 3 (n=8) : Doksorubisin grubu. Bu gruptaki sıçanlara intraperitoneal anestezi altında sırt bölgesinden insizyonla girilerek panniculus carnosus altında oluşturulan

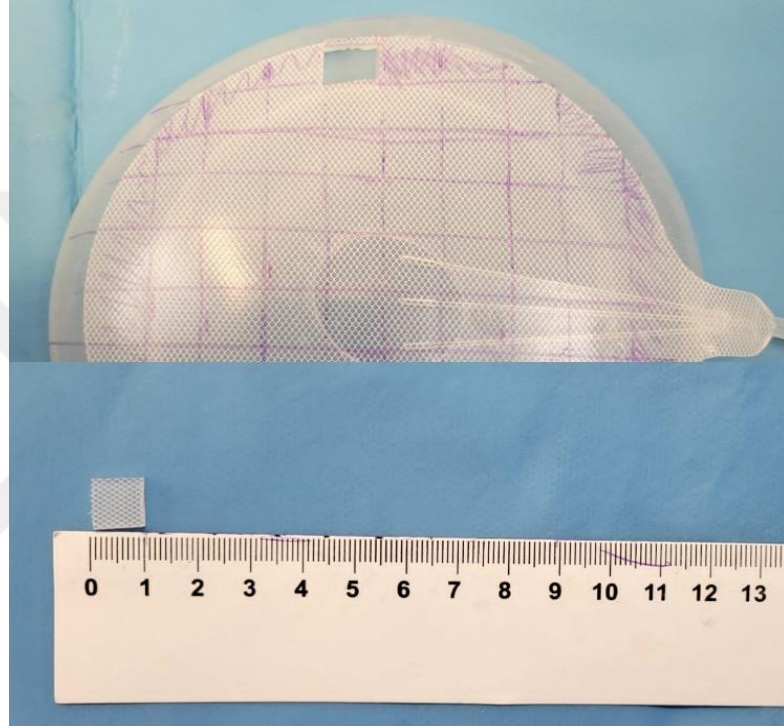
poşa silikon implant yerleştirildi ve 0.günden itibaren dört hafta boyunca haftada bir kez 4 mg/kg/hafta dozunda Doksorubisin hidroklorür implantın yerleştirildiği poşa enjekte edilerek takip edildi.

3.2. Deneyde Kullanılan Malzemeler ve İlaçlar

- Ksilazin hidroklorür (Xylazinbio®, Bioveta)
- Ketamin hidroklorür (Ketasol®, Richter Pharma)
- Doksorubisin hidroklorür (Adrimisin® 50 mg, Saba İlaç)
- Silikon meme doku genişletici (Mentor® CPX™4)
- Tıraş makinesi
- Povidon iyot
- Steril gazlı bez
- Steril serum fizyolojik
- Steril- nonsteril eldiven
- Enjektör (5 cc- 50 cc)
- İnsülin enjektörü (1 cc)
- Çizim kalemi ve cetvel
- Flaster
- Patoloji kabı- formol
- Bistüri (10, 15 ve 22 numara)
- Bistüri sapı
- Doku makası
- Sütür makası
- Adson penset
- Portegue
- Klemp
- 3/0 prolene sütür

3.3. Silikon Blokların Hazırlanması

Çalışmada kullanılan silikon bloklar Mentor® CPX™4 meme doku genişleticinin taban kısmından bistüri yardımıyla 10 x 10 x 3 mm boyutlarında hazırlandı (Şekil 9). Daha sonra silikon bloklar etilen oksit ile sterilize edildi.



Şekil 9. Hazırlanan silikon blok örneği

3.4. Deneyde Kullanılan İlaçların Hazırlanması

Dokсорubisin hidroklorür (Adrimisin® 50 mg) liyofilize enjeksiyonluk toz içeren flakon kutusu içinde çentikli tıpa ile kapatılmış 50 ml'lik cam flakon ve 25 ml enjeksiyonluk su içeren ampul bulunur (Şekil 10). Sulandırıldıktan sonra 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat, buzdolabında (2-8 °C'de) 48 saat saklanabilir. Kutu içerisinde bulunan 25 ml steril su, liyofilize Dokсорubisin hidroklorür toz içeren flakona enjekte edilerek 2 mg/ml oranı sağlandı. Takiben 250 gr ağırlığında olan her bir sıçanın implant poşuna 1 mg'a denk gelen 0,5 ml Dokсорubisin hidroklorür 0.günden itibaren haftada bir kez olmak üzere toplamda dört kez enjekte edildi.



Şekil 10. Doksorubisin hidroklorür (Adrimisin® 50 mg, Saba ilaç)

3.5. Cerrahi Yöntem ve Doksorubisin' in Enjeksiyonu

Cerrahi işlemlerin hepsi antisepsi önlemleri altında ve steril cerrahi aletler (Şekil 11) yardımıyla tek cerrah tarafından gerçekleştirildi. Cerrahi uygulanan tüm sıçanlara genel anestezi sağlamak amacıyla intraperitoneal 40 mg/kg ketamin HCl (Ketasol®) ve 10 mg/kg ksilazin HCl (Xylazinbio®) (Şekil 12) enjekte edildi. Takiben sıçanlar prone pozisyona alınarak sırt bölgeleri tıraşlandı. Povidon iyot ile antisepsi sağlandıktan sonra sırt orta hatta 1 cm'lik transvers insizyonla girilerek cilt ve ciltaltı dokular eleve edildi. Vertebranın 1 cm sağ lateralinde panniculus carnosus altında 1x1 cm poş oluşturuldu. Hazırlanan steril silikon bloklar poşa yerleştirildi (Şekil 13). Kas, ciltaltı ve cilt 3/0 prolen ile sütüre edildi. Deney kontrol grubundaki sıçanlara deney süresi boyunca ek bir cerrahi girişim veya ilaç tedavisi uygulanmadı. Sıçanlar birbirine zarar vermemeleri için farklı kafeslere yerleştirildi.

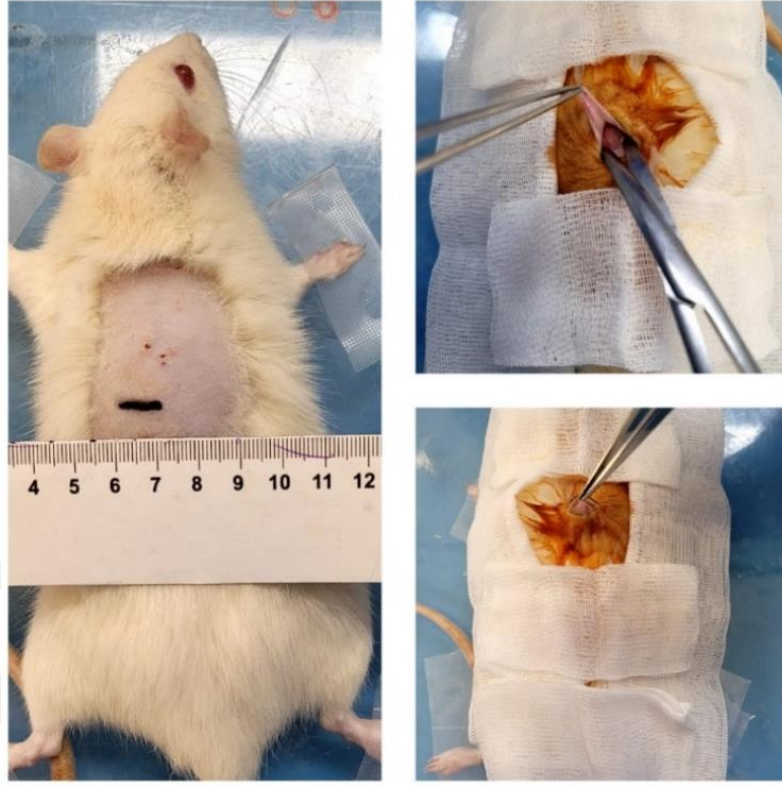


Şekil 11. Çalışmada Kullanılan Cerrahi Aletler



Şekil 12. Ketamin HCl (Ketasol®) ve Ksilazin HCl (Xylazinbio®)

Liyofilize toz halinde bulunan Doksorubisin hidroklorür (Adrimisin® 50 mg) kutu içerisinde hazır olarak bulunan 25 ml steril su ile dilüe edildi. Doksorubisin grubunda yer alan 8 sıçanın implant poşuna 0.günden itibaren haftada bir kez 4 mg/kg/hafta dozunda Doksorubisin hidroklorür toplam dört hafta boyunca 26 gauge insülin enjektörleri ile enjekte edildi (Şekil 14).



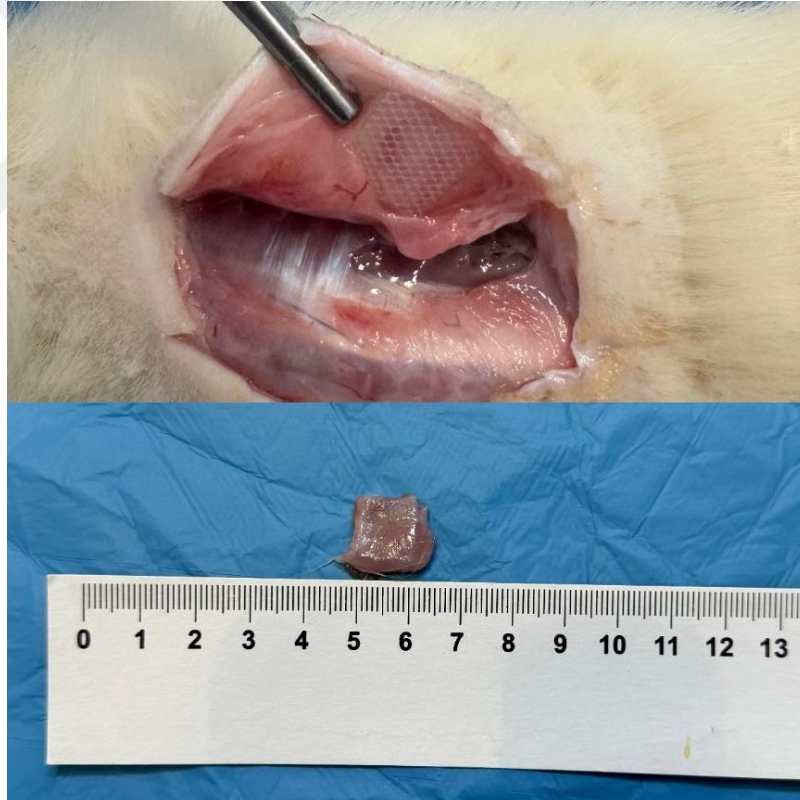
Şekil 13. İnsizyon hattı ve oluşturulan poşa implantın yerleştirilmesi



Şekil 14. Doksorubisin hidroklorür enjeksiyonu

3.6. Deneyin Sonlandırılması ve Histopatolojik Örneklerin Alınması

Çalışmanın 28.gününde deney kontrol grubu ve Doksorubisin grubunda yer alan sıçanlara genel anestezi sağlamak için intraperitoneal 40 mg/kg ketamin HCl (Ketasol®) ve 10 mg/kg ksilazin HCl (Xylazinbio®) enjekte edildi. Povidon iyot ile antisepsi sağlandıktan sonra yerleştirilen implantlar palpasyon yardımıyla bulunarak etraf doku ile birlikte en blok şekilde ekstrakte edildi (Şekil 15). Alınan histopatolojik örnekler kontrol ve ilaç grubu için önceden hazırlanan ve % 10 formalin içeren kaplara yerleştirildi. Ardından inceleme amacıyla Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'na teslim edildi. Çalışmada kullanılan hayvanlar servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edildi.



Şekil 15. Ekstrakte edilen silikon implant ve kapsül formasyonu

3.7. Histopatolojik Örneklerin Değerlendirilmesi

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı tarafından, her biri ayrı olacak şekilde %10'luk formalin içeren kaplara koyulan deney kontrol ve Doksorubisin grubuna ait örnekler, ışık mikroskopisi ve immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirildi.

3.7.1. Işık Mikroskopik Yöntemler

Alınan örnekler %10'luk nötral formalin içersine koyularak 72 saatlik süreçte tespit edildi. Takiben formalinden arındırmak için su ile yıkanan örnekler Leica TP 1020 ototeknikon cihazı ile Tablo 1'de gösterilen rutin doku takibi yapıldı.

Tablo 1. Işık mikroskopik doku takip işlemi

Oda sıcaklığında	Paraformaldehit	30 dakika
Oda sıcaklığında	%70'lik etil alkol	1 saat
Oda sıcaklığında	%80'lik etil alkol	1 saat
Oda sıcaklığında	%90'lık etil alkol	1 saat 30 dakika
Oda sıcaklığında	Saf alkol	1 saat
Oda sıcaklığında	Saf alkol	1 saat
Oda sıcaklığında	Saf alkol	1 saat 30 dakika
Oda sıcaklığında	Saf alkol + ksilol	1 saat
Oda sıcaklığında	Ksilol	1 saat
Oda sıcaklığında	Ksilol	1 saat 30 dakika
60°C'de	Parafin	1 saat
60°C'de	Parafin	1 saat 30 dakika

Doku örnekleri parafin bloklar haline getirilerek mikrotom yardımıyla 5 µm kalınlığında kesitler alındı ve Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandı. Olympus BX53 ışık mikroskopunda incelendi ve fotoğraflandı. Ayrıca bloklardan immünohistokimyasal inceleme için ek kesitler alındı.

3.7.2. İmmünohistokimyasal Yöntemler

COL-1, α -SMA, TNF- α ve IL-6 immünreaktivitesinin belirlenmesi amacıyla elde edilen histolojik kesitler polilizin kaplı lamalar üzerine alındı. Buzdolabında bekletilen kesitler işaretleme işlemine geçilmeden önce kurutularak tekrar buzdolabına alındı ve 15 dakika kadar bekletildi. Buzdolabından çıkarıldıktan sonra tekrar kurutulan kesitler, 60°C'de etüvde ksilol içerisinde 15 dakika deparafinize edildi. Daha sonra doku kesitleri, oda ısısında ksilol serilerinden geçirildi ve derecesi giderek azalan alkol serileri içerisinde hidrate edildi ve distile su içerisinde alındı. Kesitler daha sonra sitrat solüsyonu (pH=6) içerisinde alınıp 95°C'lik su banyosunda 30 dakika süreyle bekletilerek antijenlerin açığa çıkarılması sağlandı. Oda ısısında 45 dakika soğutulan kesitler distile suda yıkandı ve endojen peroksitleri engellemek amacıyla %3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂) içerisinde alınarak yaklaşık 10 dakika bekletildi. Kesitler saf su ve fosfat tamponundan (PBS, pH=7,2-7,4) geçirildi. Her bir kesitin etrafı dikkatlice silinip kurulandıktan sonra üzerine nonspesifik bağlanmayı engellemek amacıyla blocking solüsyonu (ab93705,Abcam,USA) damlatıldı ve oda ısısında 15 dakika bekletildikten sonra kesitler distile su ve fosfat tamponundan geçirildi ve dokuların etrafı kurulandı. Daha sonra 1/100 oranında dilüe edilen COL-1 antikoru (Collagen I antibody,AF7001,Affinity Bioscience,Cincinnati,OH,USA), 1/200 oranında dilüe edilen α -SMA antikoru (alpha-SMA antibody, AF1032, Affinity Bioscience, Cincinnati, OH, USA), 1/100 oranında dilüe edilen TNF- α antikoru (TNF alpha antibody, AF7014, Affinity Bioscience, Cincinnati, OH ,USA) ve 1/100 oranında dilüe edilen IL-6 antikoru (IL6 antibody,DF6087, Affinity Bioscience,Cincinnati,OH,USA) damlatıldı. Primer antikor damlatılan tüm kesitler +4°C'de nemli ortamda bir gece bekletildi. Negatif kontrol için alınan kesitlere primer antikorlar yerine tampon solüsyonu damlatıldı. Primer antikorla muamele edilip bir gece +4°C'de ve ardından 1 saat odada bekletilen kesitler daha sonra distile su ve PBS'den geçirildi ve üzerlerine Biotin (ab93705,Abcam,USA) damlatılarak 15 dakika süreyle oda ısısında tutuldu. 15 dakika sonra distile su ve PBS'de yıkanan kesitlerin etrafı kurulanıp Avidin (ab93705, Abcam, USA) damlatılarak, 20 dakika süreyle oda ısısında bekletildi. Distile su ve PBS'den geçirilen kesitler üzerine, aminoetilkarbozol (AEC, ab93705, Abcam, USA) solüsyonu damlatıldı ve 10 dakika bekletildi, çeşme suyu içerisinde yıkandı ve doku kesitleri, zıt

boyama için hematoksilin ile 30 saniye boyandı. Boyama işleminden sonra kesitler, çeşme suyunda yıkanarak kurumaya bırakıldı. Su bazlı kapama maddesi damlatılarak dokular lamel ile kapatıldı, Olympus BX53 ışık mikroskobu (Japan) ile incelendi ve fotoğrafları çekildi.

3.7.3. İmmünohistokimyasal Skorlama Yöntemi

COL-1, α -SMA, TNF- α ve IL-6 ekspresyonlarını araştırmak amacıyla immünohistokimyasal skorlama yöntemi uygulandı. İmmünohistokimyasal skorlama için 40'lık objektifte rastgele seçilen 5 alanda H skorlama sistemi kullanıldı. Bu sisteme göre boyanma derecesi;

- = 0 (hiç boyanma yok)
- = + (zayıf derecede boyanma)
- = ++ (orta derecede boyanma)
- = +++ (güçlü derecede boyanma)

şeklinde değerlendirildi.

3.8. İstatistiksel Yöntem

Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi ile test edildi. İki'den fazla grubun sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırılmalarında grup içi varyansların homojen olup olmamasına göre Bonferroni veya Games&Howell testleri kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics version 25.0TM paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem değeri 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamız sonucunda elde edilen veriler, literatürdeki çalışmalara paralel olarak ışık mikroskopisi ile kapsül formasyonundaki kollajen yoğunluğu açısından değerlendirildi. TNF- α , IL6, Collagen I ve α -SMA antikorları ile immünohistokimyasal değerlendirme yapıldı.

4.1. Işık Mikroskopik Bulgular

4.1.1. Deney Kontrol Grubu

Sırt bölgesinden insizyonla girilerek panniculus carnosus altında oluşturulan poşa silikon implant yerleştirilen ve sonrasında herhangi bir ilaç tedavisi yapılmadan takip edilen deney kontrol grubuna ait örneklerin ışık mikroskopik incelemesinde, kas altına yerleştirilen implanta yakın yerleşimli kapsül yapısı izlendi. Kapsülü oluşturan kollajen liflerin dağınık yapıda olduğu, bütünlüğünün bozulduğu görüldü. Kollajen liflerin etrafında ince iğsi şekilli hiperkromatik çekirdeklere sahip fibroblastlar izlendi. Dermiste izlenen kollajen liflerin nispeten dağınık yapıda olduğu belirlendi. Aynı zamanda inflamatuvar hücre infiltrasyonunun varlığı tespit edildi (Şekil 16).



Şekil 16. Deney kontrol grubu ışık mikroskopik görünümü
Dermis (Der) tabakasının altında izlenen kapsül (K) yapısında kollajen (Kol) liflerin dağınık yapıda olduğu, bütünlüğünün bozulduğu izlenmektedir. Hematoksilen-Eozin. Bar: 500 µm.

4.1.2. Doksorubisin Grubu

Sırt bölgesinden insizyonla girilerek panniculus carnosus altında oluşturulan poşa silikon implant yerleştirilen ve 0.günden itibaren dört hafta boyunca haftada bir kez 4 mg/kg/hafta dozunda Doksorubisin hidroklorür enjekte edilerek takip edilen Doksorubisin grubuna ait örneklerin ışık mikroskopik incelemesinde, kas altında kapsül yapısı ve kapsülü oluşturan kollajen liflerin varlığı izlendi. Kapsülü oluşturan kollajen liflerinin deney kontrol grubuna göre daha düzgün bir dağılım gösterdiği dikkati çekti. Kollajen liflerin etrafında ince iğsi şekilli fibroblastların normal histolojik görüntüye sahip olduğu belirlendi. Dermis yapısı normaldi. Bununla birlikte, herhangi bir inflamatuvar hücre infiltrasyonunun varlığı izlenmedi (Şekil 17).



Şekil 17. Doksorubisin grubu ışık mikroskopik görünümü
Dermis (Der) tabakasının altında izlenen kapsül (K) yapısında kollajen (Kol) liflerinin normal yapısında olduğu ve bütünlüğünün korunduğu izlenmektedir. Hematoksilen-Eozin. Bar: 500 µm.

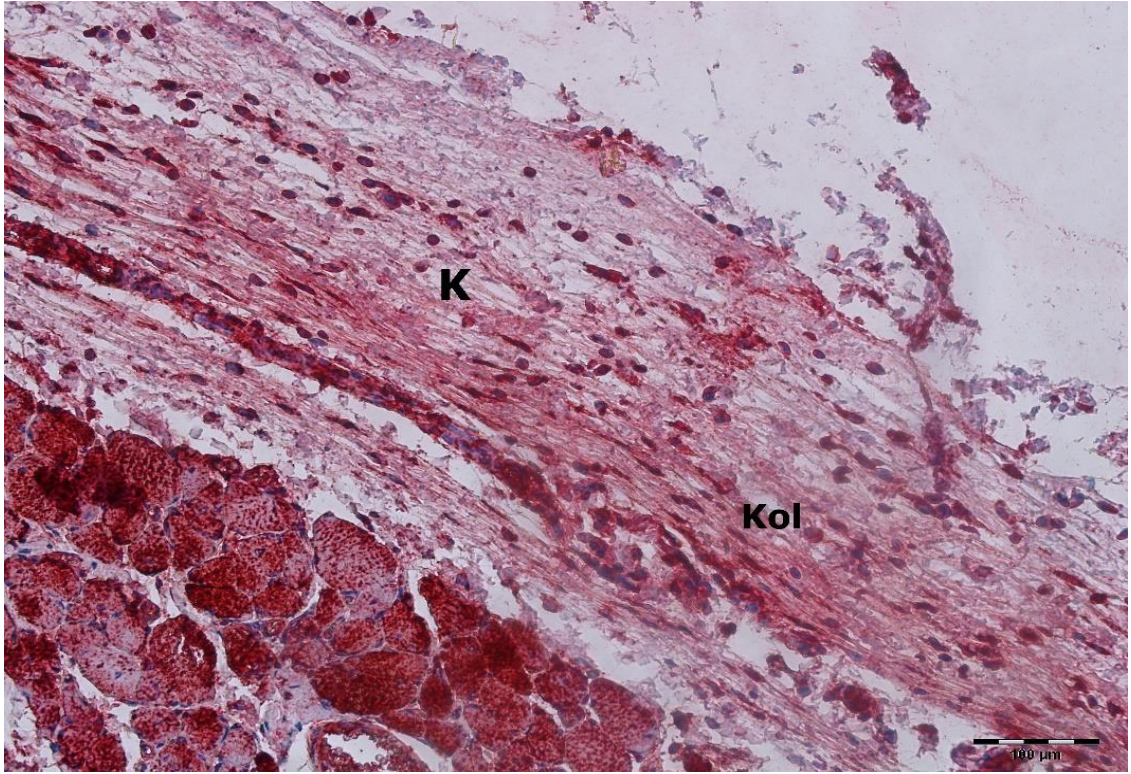
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

Deney kontrol grubu ve Doksorubisin grubundan alınan örnekler inflamatuvar mediatörler, kollajen birikimi ve düz kas varlığı açısından immünohistokimyasal yöntemlerle incelendi. İmmünreaktivite esasına dayanan bu incelemede COL-1, α -SMA, TNF- α ve IL-6 antikorları kullanıldı. Deney kontrol grubunda bu dört parametrenin immünreaktivite pozitifliği belirgin olarak yüksek bulundu. Doksorubisin grubunda ise yine dört parametrede immünreaktivite pozitif olarak izlendi fakat deney kontrol grubuna göre oldukça zayıf derecede olduğu görüldü.

4.2.1. Deney Kontrol Grubu

4.2.1.1. COL-1 İmmünreaktivitesi

Deney kontrol grubundan alınan örnekler, COL-1 immünreaktivitesinin değerlendirilmesi için immünohistokimyasal olarak incelendi. Yapılan incelemede deney kontrol grubundan alınan örneklerde COL-1 ekspresyon seviyesinin pozitif varlığı dikkati çekti (Şekil 18).

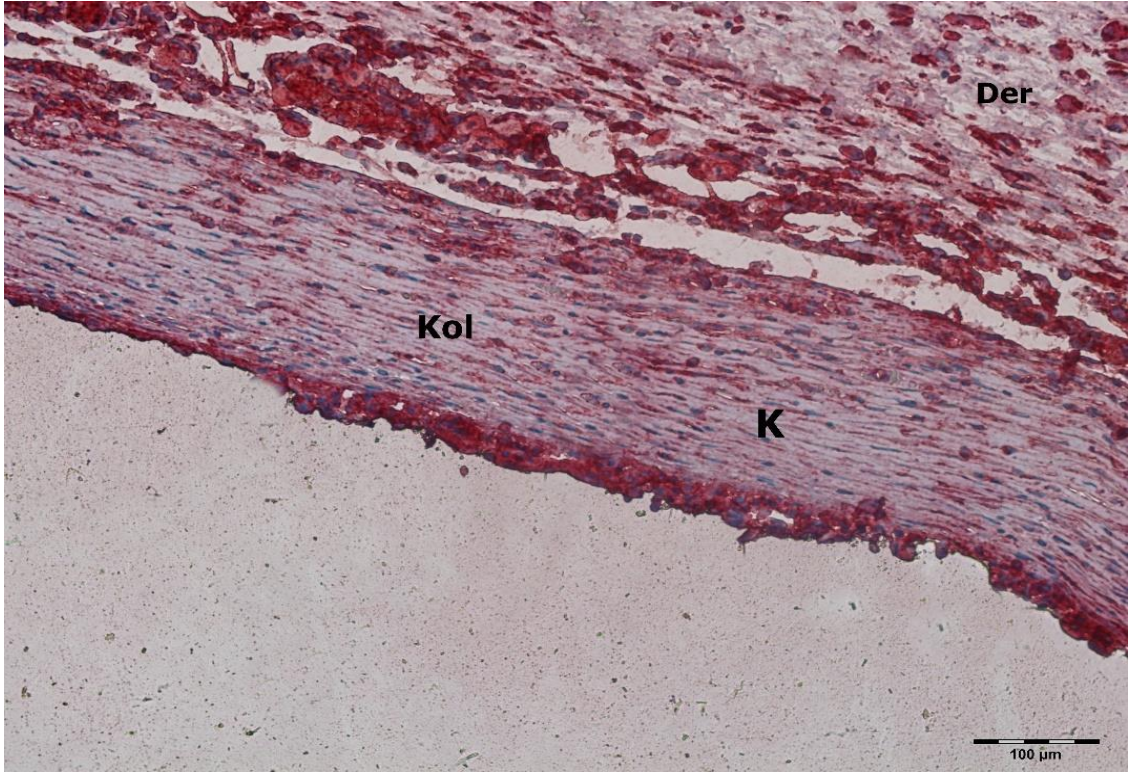


Şekil 18. Deney kontrol grubunda COL-1 immünreaktivitesi COL-1 immünreaktivitesinin incelenen alanlarda kapsül(K) yapısında pozitif ekspresyonu izlenmektedir. Kollajen lif (Kol). Bar: 100 µm.

4.2.1.2. α -SMA İmmünreaktivitesi

Deney kontrol grubundan alınan örnekler, α -SMA immünreaktivitesinin değerlendirilmesi için immünohistokimyasal olarak incelendi. Yapılan incelemede

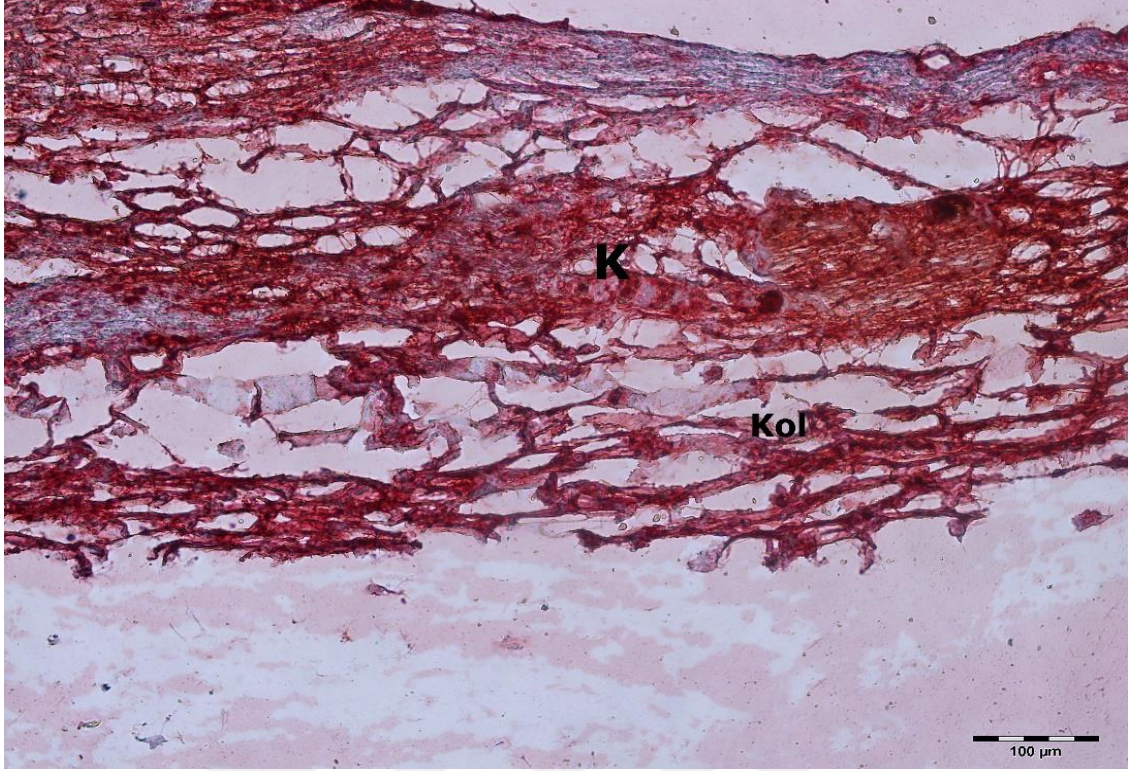
deney kontrol grubundan alınan örneklerde α -SMA ekspresyon seviyesinin pozitif varlığı dikkati çekti (Şekil 19).



Şekil 19. Deney kontrol grubunda α -SMA immünreaktivitesi izlenen alanlarda kapsül(K) yapısında ve kollajen liflerinde (Kol) güçlü pozitif α -SMA ekspresyonu izlenmektedir. Dermis(Der) tabakasında da pozitif α -SMA immünreaktivitesi görülmektedir. Bar: 100 µm.

4.2.1.3. TNF- α İmmünreaktivitesi

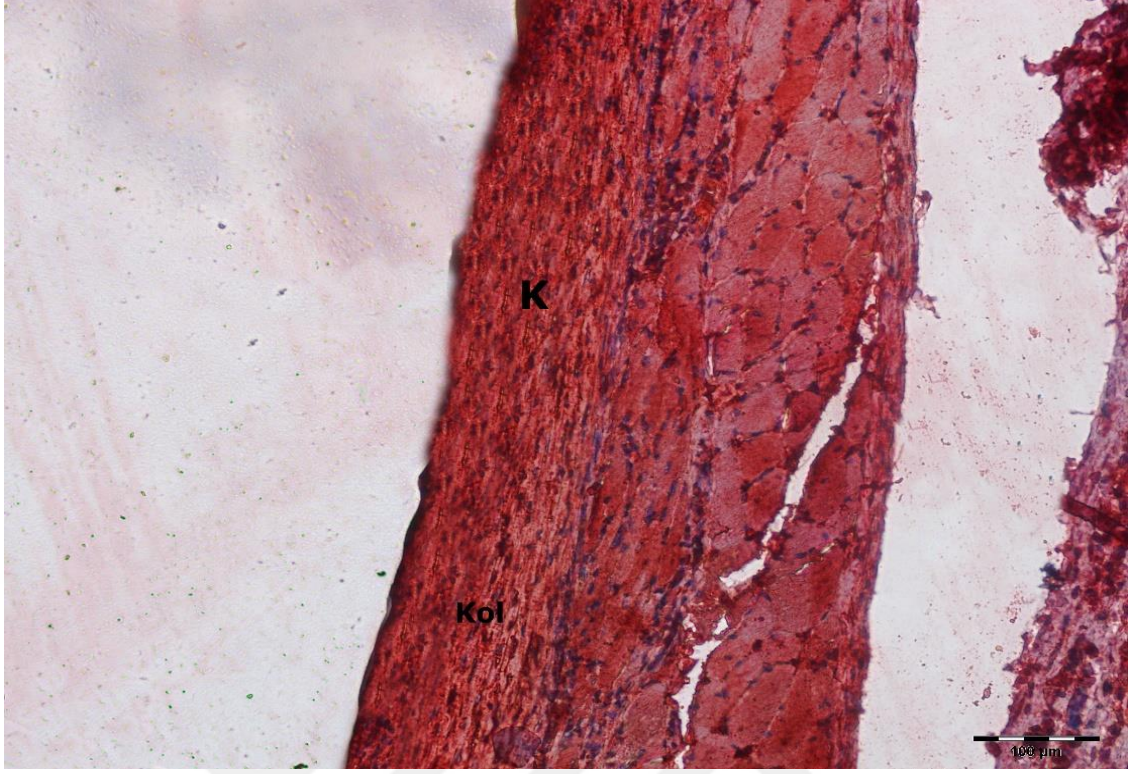
Deney kontrol grubundan alınan örnekler, TNF- α immünreaktivitesinin değerlendirilmesi için immünohistokimyasal olarak incelendi. Yapılan değerlendirmede dermis tabakası ve etrafındaki kapsül yapısında TNF- α ekspresyon düzeyinin güçlü pozitif düzeyde olduğu dikkati çekti (Şekil 20).



Şekil 20. Deney kontrol grubunda TNF- α immünreaktivitesi
İzlenen alanlarda kapsül(K) yapısında ve kollajen liflerinde(Kol) güçlü pozitif TNF- α ekspresyonu izlenmektedir. Bar: 100 μ m.

4.2.1.4. IL-6 İmmünreaktivitesi

Deney kontrol grubundan alınan örnekler, IL-6 immünreaktivitesinin değerlendirilmesi için immünohistokimyasal olarak incelendi. Yapılan değerlendirmede dermis tabakası ve etrafındaki kapsül yapısında IL-6 ekspresyon düzeyinin güçlü pozitif düzeyde olduğu dikkati çekti (Şekil 21).

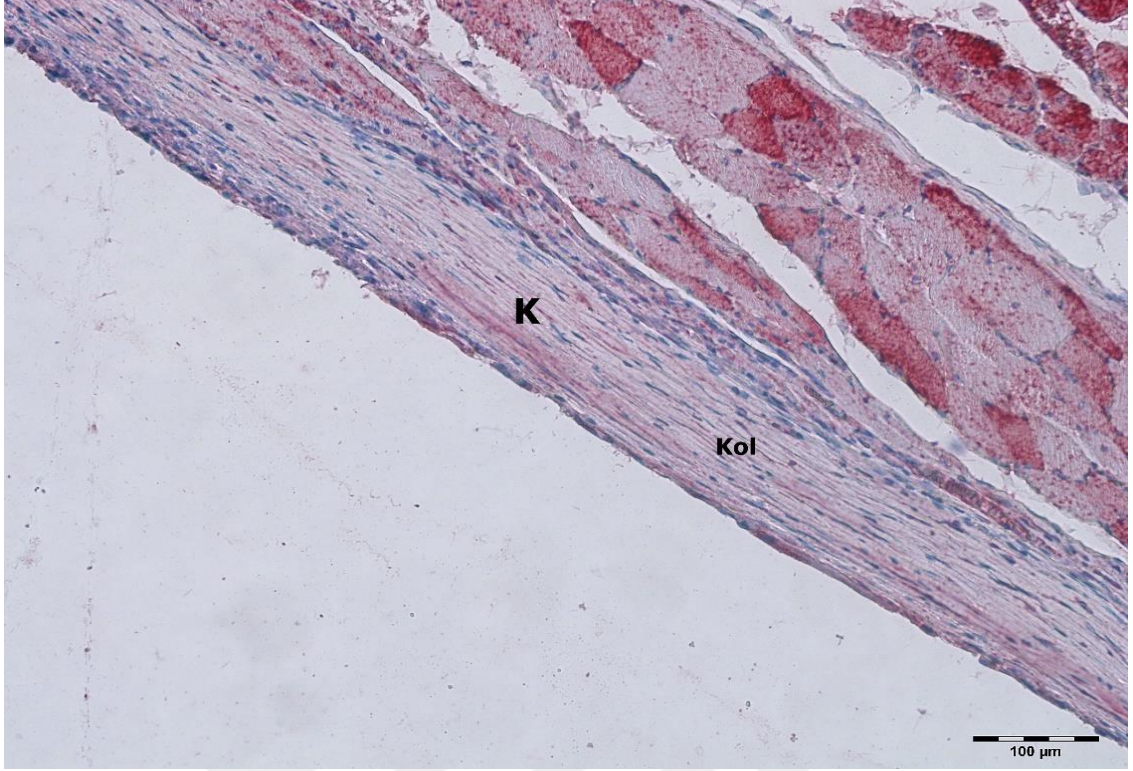


Şekil 21. Deney kontrol grubunda IL-6 immünreaktivitesi
İzlenen alanlarda kapsül(K) yapısında ve kollajen liflerinde(Kol) güçlü pozitif IL-6 ekspresyonu izlenmektedir. Bar: 100 µm.

4.2.2. Doksorubisin Grubu

4.2.2.1. COL-1 İmmünreaktivitesi

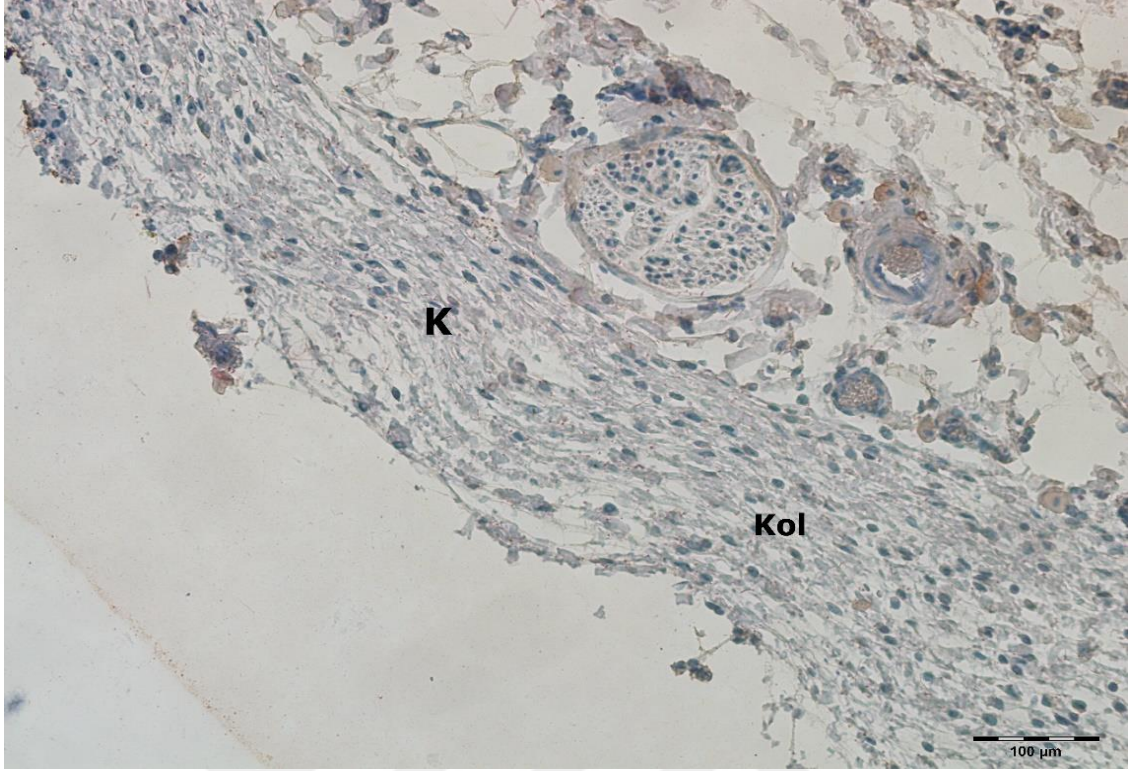
Doksorubisin grubundan alınan örnekler, COL-1 immünreaktivitesinin değerlendirilmesi için immünohistokimyasal olarak incelendi. COL-1 ekspresyon düzeyinin minimal düzeyde olduğu, deney kontrol grubuna göre ekspresyon düzeyinde belirgin azalmanın olduğu dikkati çekti (Şekil 22).



Şekil 22. Dokсорubisin grubunda COL-1 immünreaktivitesi
COL-1 immünreaktivitesinin incelenen alanlarda kapsül(K) yapısında minimal düzeyde ekspresyonu izlenmektedir. Kollajen lif (Kol). Bar: 100 µm.

4.2.2.2. α -SMA İmmünreaktivitesi

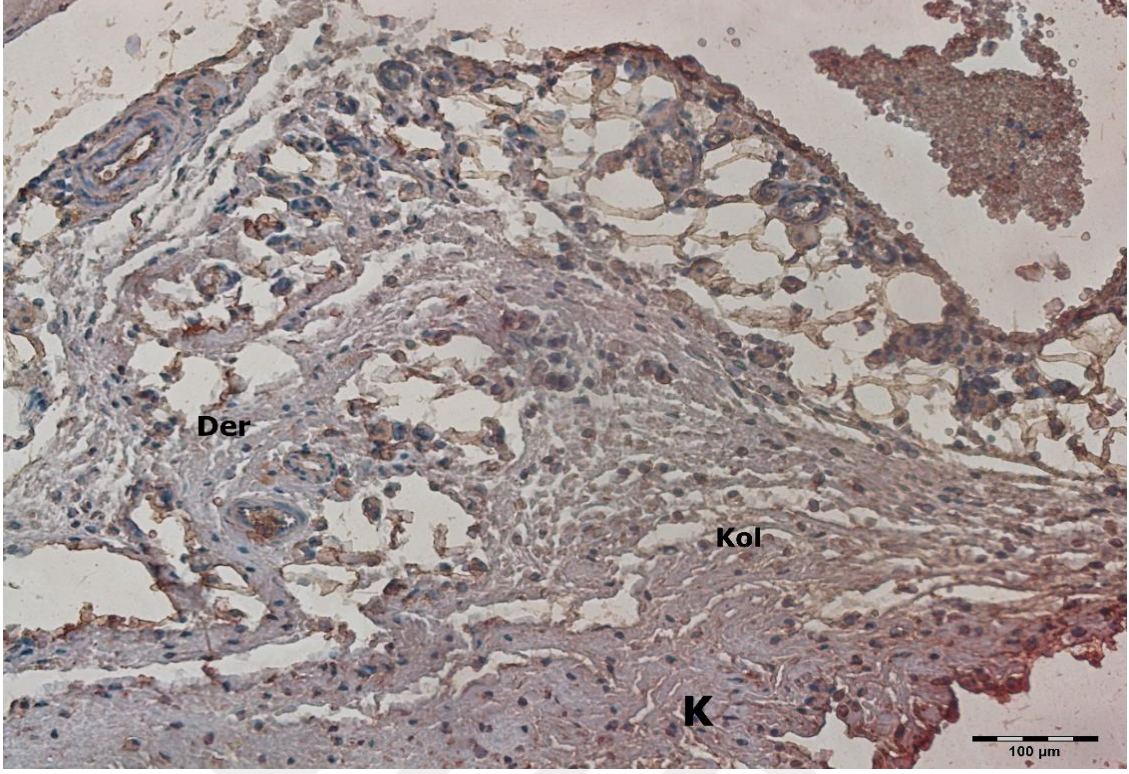
Dokсорubisin grubundan alınan örnekler, α -SMA immünreaktivitesinin değerlendirilmesi için immünohistokimyasal olarak incelendi. Yapılan incelemede deney kontrol grubuna göre α -SMA ekspresyon düzeyinin zayıf pozitif düzeyde olduğu dikkati çekti (Şekil 23).



Şekil 23. Doksorubisin grubunda α -SMA immünreaktivitesi
İzlenen alanlarda kapsül(K) yapısında ve kollajen liflerinde(Kol) çok zayıf düzeyde α -SMA ekspresyonu görülmektedir. Bar: 100 μ m.

4.2.2.3. TNF- α İmmünreaktivitesi

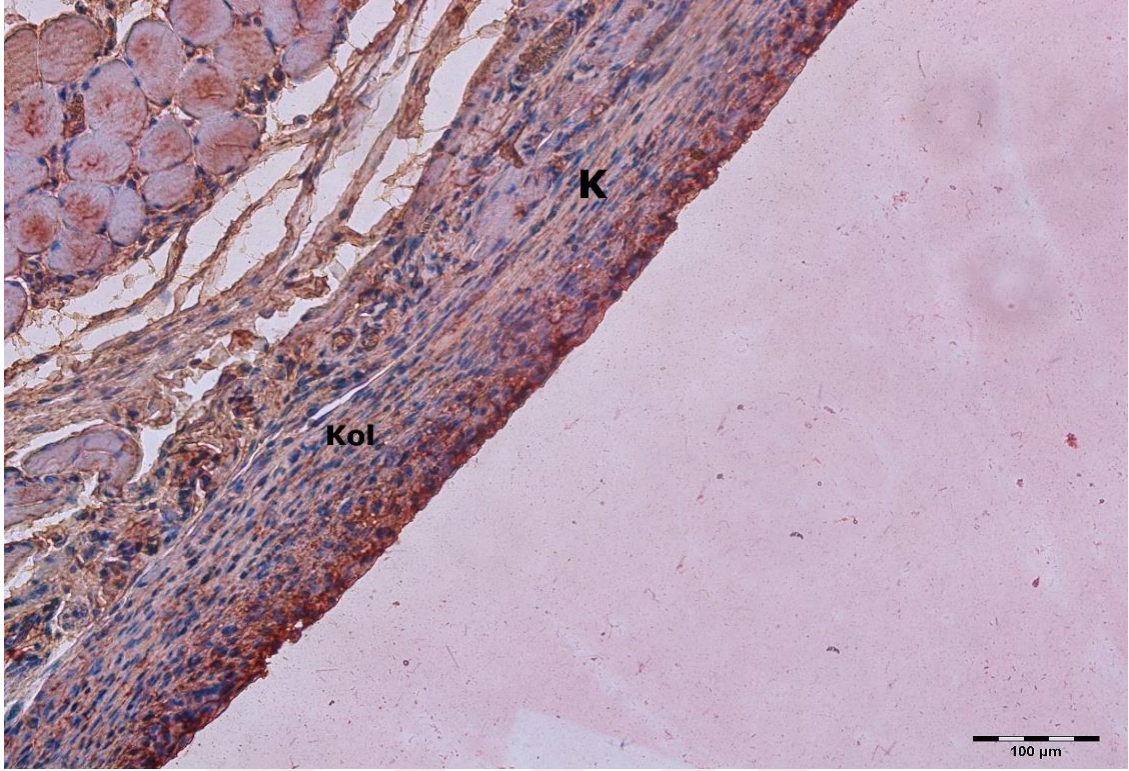
Doksorubisin grubundan alınan örnekler, TNF- α immünreaktivitesinin değerlendirilmesi için immünohistokimyasal olarak incelendi. Yapılan değerlendirmede kapsül yapısında ve deride, TNF- α ekspresyon düzeyinin minimal düzeyde olduğu belirlendi (Şekil 24).



Şekil 24. Doksorubisin grubunda TNF- α immünreaktivitesi
Kapsül(K) yapısında ve kollajen liflerinde(Kol) minimal düzeyde TNF- α ekspresyonu izlenmektedir. Dermis (Der). Bar: 100 μ m.

4.2.2.4. IL-6 İmmünreaktivitesi

Doksorubisin grubundan alınan örnekler, IL-6 immünreaktivitesinin değerlendirilmesi için immünohistokimyasal olarak incelendi. Yapılan değerlendirmede kapsül yapısında IL-6 ekspresyon düzeyinin zayıf pozitif düzeyde olduğu dikkati çekti (Şekil 25).



Şekil 25. Dokсорubisin grubunda IL-6 immünreaktivitesi
Kapsül(K) yapısında ve kollajen liflerinde(Kol) minimal düzeyde IL-6 ekspresyonu görülmektedir.
Bar: 100 µm.

Tablo 2. Deney kontrol ve Dokсорubisin gruplarında immünohistokimyasal ekspresyon düzeylerinin semikantitatif değerlendirilmesi

Gruplar	COL-1	α -SMA	TNF- α	IL-6
Deney kontrol	+++	++	++	+++
Dokсорubisin	++	+	+	++

4.3. İstatistiksel Analiz

İmmünohistokimyasal inceleme sonucunda elde edilen veriler, immünohistokimyasal skorum sistemi numerik hale getirilerek istatistiksel testlerle değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics version 25.0TM paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem değeri 0,05 olarak alındı.

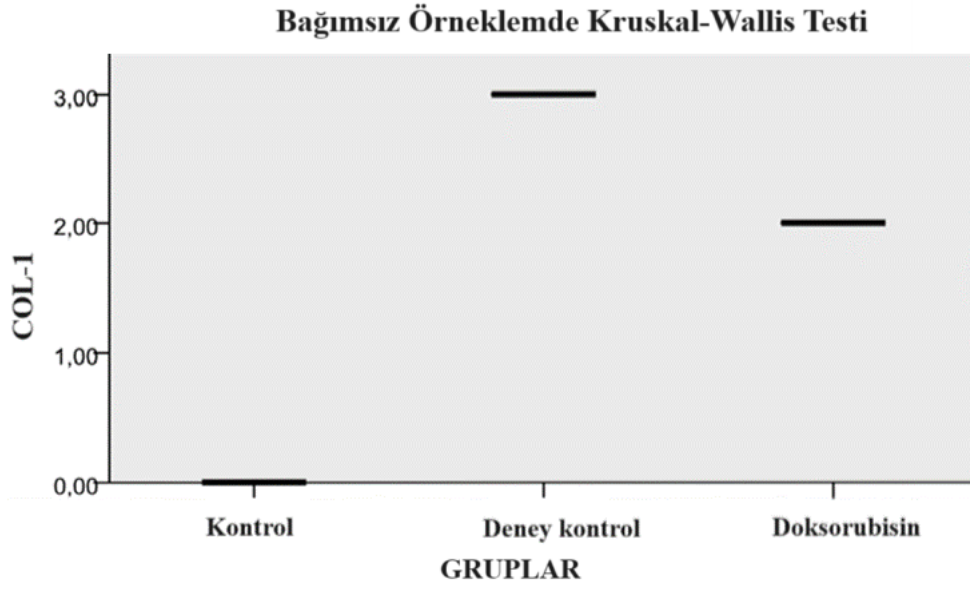
- = 0 (hiç boyanma yok)
- = + (zayıf derecede boyanma)
- = ++ (orta derecede boyanma)
- = +++ (güçlü derecede boyanma)

Tablo 3. Semikantitatif parametre değerlendirmeleri

GRUPLAR	COL-1	α -SMA	TNF- α	IL-6
K	0	0	0	0
K	0	0	0	0
K	0	0	0	0
K	0	0	0	0
K	0	0	0	0
K	0	0	0	0
K	0	0	0	0
K	0	0	0	0
K	0	0	0	0
DK	3	2	2	3
DK	3	2	2	3
DK	3	2	2	3
DK	3	2	2	3
DK	3	2	2	3
DK	3	2	2	3
DK	3	2	2	3
DK	3	2	2	3
DK	3	2	2	3
DXR	2	1	1	2
DXR	2	1	1	2
DXR	2	1	1	2
DXR	2	1	1	2
DXR	2	1	1	2
DXR	2	1	1	2
DXR	2	1	1	2
DXR	2	1	1	2
DXR	2	1	1	2

4.3.1. COL-1 İmmünreaktivitesi İstatistiksel Analizi

COL-1 ekspresyonu deney kontrol grubunda güçlü derecede boyanma (+++) göstermiştir. Doksorubisin grubunda ise orta derecede boyanma (++) göstermiştir. Bağımsız örneklem Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$) (Şekil 26).



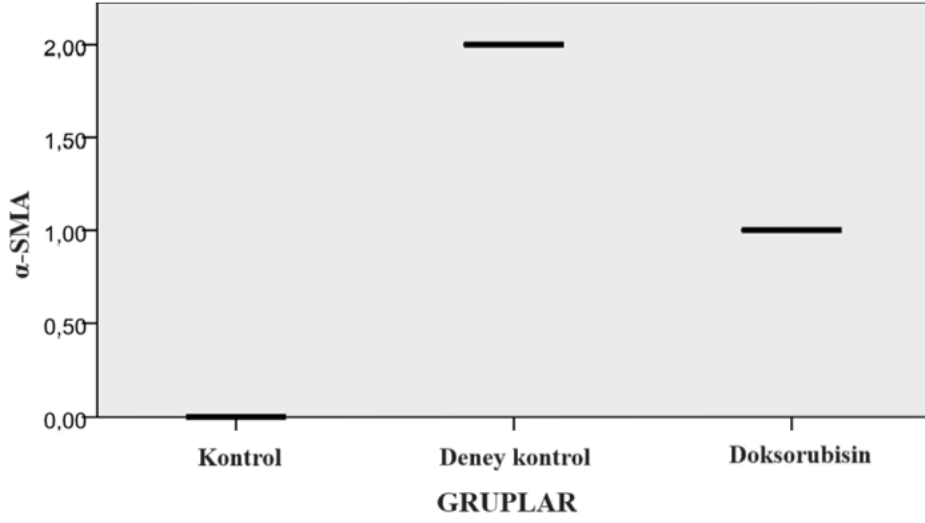
Total sayı	24
Test istatistiği	23,000
Bağımsız değişken sayısı	2
p değeri	0,00

Şekil 26. COL-1 İmmünreaktivitesi İstatistiksel Analizi

4.3.2. α -SMA İmmünreaktivitesi İstatistiksel Analizi

α -SMA ekspresyonu deney kontrol grubunda orta derecede boyanma (++) göstermiştir. Doksorubisin grubunda ise az derecede boyanma (+) göstermiştir. Bağımsız örneklem Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$) (Şekil 27).

Bağımsız Örneklemde Kruskal-Wallis Testi

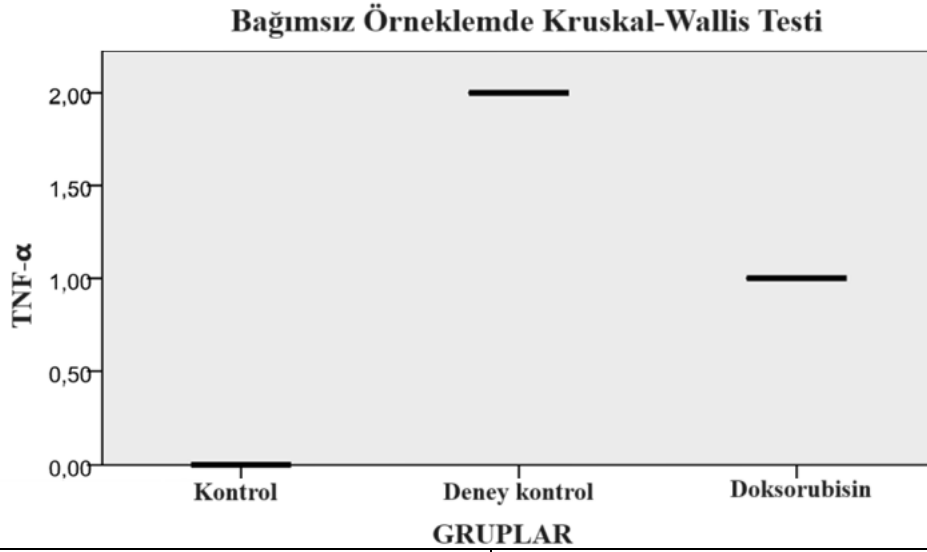


Total sayı	24
Test istatistiği	23,000
Bağımsız değişken sayısı	2
p değeri	0,00

Şekil 27. α -SMA İmmünreaktivitesi İstatistiksel Analizi

4.3.3. TNF- α İmmünreaktivitesi İstatistiksel Analizi

TNF- α ekspresyonu deney kontrol grubunda orta derecede boyanma (++) göstermiştir. Doksorubisin grubunda ise az derecede boyanma (+) göstermiştir. Bağımsız örneklem Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$) (Şekil 28).

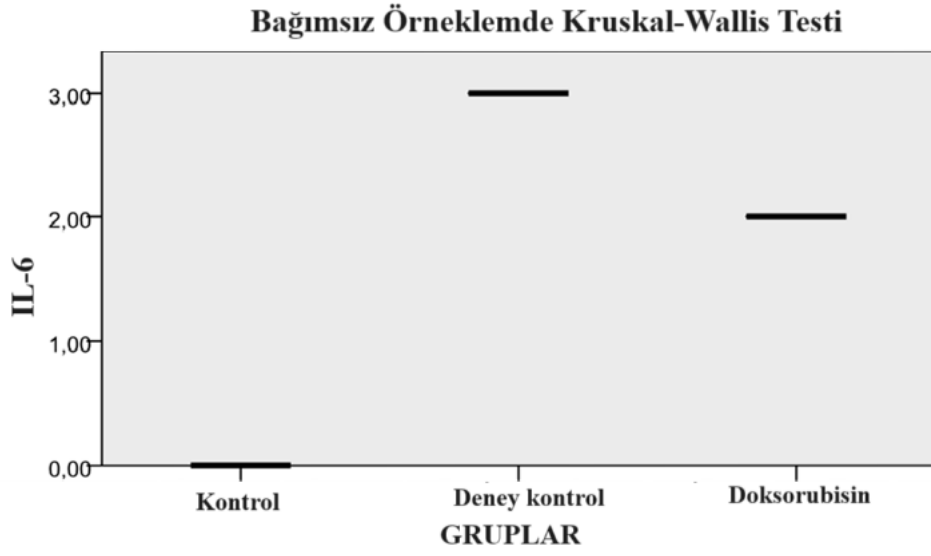


Total sayı	24
Test istatistiği	23,000
Bağımsız değişken sayısı	2
p değeri	0,00

Şekil 28. TNF- α İmmünreaktivitesi İstatistiksel Analizi

4.3.4. IL-6 İmmünreaktivitesi İstatistiksel Analizi

IL-6 ekspresyonu deney kontrol grubunda güçlü derecede boyanma (+++) göstermiştir. Doksorubisin grubunda ise orta derecede boyanma (++) göstermiştir. Bağımsız örneklem Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$) (Şekil 29).



Total sayı	24
Test istatistiği	23,000
Bağımsız değişken sayısı	2
p değeri	0,00

Şekil 29. IL-6 İmmünreaktivitesi İstatistiksel Analizi

5. TARTIŞMA

1960'lı yıllarda silikon meme implantların piyasa sürülmesinden itibaren, implant bazlı meme operasyonları Plastik Cerrahi' nin en sık yapılan işlemlerinden biri haline gelmiştir. ISAPS verilerine göre 2022 yılında dünya genelinde 2 milyondan fazla kadın hastaya meme büyütme operasyonu yapılmıştır. Yine aynı yıl ASPS verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 150 binden fazla hastaya meme rekonstrüksiyonu yapılmış, yaklaşık 120 bin vakada silikon implant kullanılmıştır. Ülkemizde de son yıllarda meme kanseri tanı ve tedavi metodlarının gelişmesine paralel mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu Plastik Cerrah' lar tarafından sıklıkla yapılmaktadır. Meme kanseri tanı ve tedavisinde Genel Cerrah, Plastik Cerrah, Medikal Onkolog, Radyasyon Onkoloğu, Radyolog, Patolog, Genetik Hastalıkları ve Psikiyatri uzmanlarından oluşan bir ekip rol alır.

ASPS verilerine göre, 2022 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde, daha önceden meme rekonstrüksiyonu yapılan 24 bin hastadan implant ekstrete edilmiştir. Yine aynı yıl daha önceden meme büyütme yapılan 38 bin hastadan implant ekstrete edilmiştir. Bu hastalarda reoperasyonun en sık nedeni kapsül kontraktürüdür. KK, ılımlı bir klinik antite gibi görünse de, her yıl milyonlarca dolarlık maddi kayıpların yanında, reoperasyona sekonder cerrahi problemlere de sebep olmaktadır. Frajil bir psikolojiye sahip olan meme kanseri popülasyonu göz önüne alındığında, hasta uyumu ve yaşam kalitesini ciddi oranda azaltan bir problem olmaya devam etmektedir.

İmplant ilişkili komplikasyonlar arasında hasta memnuniyetsizliğinin ve reoperasyonların en sık sebebi kapsül kontraktürüdür. Sık görülen ve irreversible özellikte olan KK'nin etiopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Normal kapsül yapısından kontrakte fibröz kapsüle dönüşümden sorumlu tutulan birkaç mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan en önemlileri, biyofilm oluşturan subklinik bakteriyel enfeksiyon ile hematoma ve seromanın tetiklediği periprostetik dokuların kronik inflamasyondur.¹³³ Bu uzamış inflamasyonun altında yatan hücresel ve moleküler olaylar tam olarak ortaya konulamamıştır. Makrofaj ve T hücre sinyallerine anormallik olası nedenler arasındadır.

KK; hücresel, kimyasal ve mekanik faktörlerin etkileşimleri ile ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır. Normal kapsül oluşum süreci ve patofizyolojisi bilim insanları tarafından uzun yıllardır araştırılmaktadır. Possiedi ve ark. ratlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada silikon implantın platelet, makrofaj, YCDH, plazma hücresi ve lenfosit infiltrasyonu ile karakterize inflamatuvar reaksiyonu tetiklediğini göstermiştir.¹³⁴ Bu inflamatuvar kaskad plateletler tarafından başlatılır. Plateletler TGF- β , PDGF, kemokin ligand 4, lökotrien ve IL-1 salgılar. Bu mediatörler makrofajları aktifleştirir, makrofajlar da fibroblastları proliferere ederler ve myofibroblastlara dönüşmesini sağlarlar. Sitokinler aracılığıyla nötrofil, ezinofil, bazofil ve mast hücreleri bölgede toplanarak sisteinil lökotrien salgılar, bu da fibroblast migrasyonu ve proliferasyonunu artırır. Makrofajlar implantı fagositozla uzaklaştırmaya çalışırlar fakat başarılı olamazlar. Birleşerek SOR ve TGF- β salgılayan YCDH'lerine dönüşürler. Makrofaj ve YCDH'ler proinflamatuvar özelliği olan ve ekstrasellüler matriks (ESM) degradasyonu yapan matriks metalloproteinase (MMP) enzimini üretirler.

KK; esnek kapsül yapısının ağrı ve deformiteye yol açan fibröz forma dönüşmesiyle karakterizedir. Marques ve ark. prelinik model üzerinde yaptıkları çalışmada KK'nin iki katmandan oluştuğunu göstermiştir. İç katman fibrosit ve histiositlerden oluşurken, kalın dış katman kollajen demeti, vasküler komponent ve gevşek bağ dokudan oluşur.¹³⁵ İki katmanın oluşumunda mekanik makaslama stresinden kaynaklanan mikrotravma ve buna sekonder gelişen fibrozis ile biyofilm tabakası rol oynamaktadır. Kontraktür oluşumunda ise uzamış inflamasyon, vaskülarizasyonda artış, myofibroblast kontraktilesinde artış ve paralel kollajen kümelenmesi rol oynamaktadır.

Fibroblastların myofibroblastlara dönüşümü KK oluşumu için kritiktir. Düz ve pürüklü yüzey implantlara karşı gelişen kapsüllerde fibroblast dansitesi benzer bulunmuştur. Berniz ve ark. pürükleşme oranı arttıkça myofibroblast dansitesinde artış olduğunu söylemektedir.¹³⁶ Zhang ve ark. ise makrotextured implantlarda düz yüzeylilere göre daha düşük myofibroblast proliferasyonu gözlemlemiştir.¹³⁷ Poliüretan makrotextured ve mikrotextured implantlarda myofibroblast dönüşümü düz yüzeylilere göre daha düşüktür.¹³⁵

Makrofajlar fibroblast-myofibroblast dönüşümünde önemli rol oynar. İki adet makrofaj subtipi bulunur. M1 tipi proinflamatuvar olup IL-6, IL-12, TNF, SOR salgılar. Uzamış M1 makrofaj cevabı yabancı cisimlerin fibröz enkapsülasyonu ile sonuçlanır.¹³⁸

M2 tip makrofaj TGF- β 1 aracılığıyla inflamasyonu baskılar ve yara iyileşmesini hızlandırır.¹³⁸ Makrofaj prekürsörü monositler düz yüzey implant kapsülünde pürüklü yüzeye göre daha fazlayken, makrofaj yoğunluğu daha düşüktür. Bunun yanında Siltex, Silk Surface ve mikropoliüretan yüzeyli implantlar en düşük makrofaj yoğunluğuna sahiptir.¹³⁴ İmplant yüzey yapısına göre M1 ve M2 subtiplerinin sayısı ve predominansı halen araştırılmaktadır. Santanelli di Pompeo ve ark. makrotextured implantlarda M2 oranının düz yüzeylilere göre daha düşük olduğunu bildirmiştir.¹³⁹ Choi ve ark. mikrotextured implantlarda M2 oranını düz yüzeylilere göre daha yüksek bulmuşlardır.¹⁴⁰

İmplant yüzey yapısı kapsül oluşumunda rol oynayan inflamatur mediatörleri etkiler. Aktive makrofajlardan salınan TNF- α , nuclear factor kappa B (NF- κ B) ve mitogen-activated protein kinase (MAPK) sinyal yolları üzerinden proinflamatur etki gösterir. Ayrıca diğer proinflamatur sitokinler olan IL-6 ve IL-8 üretimini artırır.¹⁴¹ Yüksek pürüklü implantlarda düz implantlara göre makrofajlardan salınan TNF- α miktarı daha fazladır. Poliüretan yüzeylerde diğer makrotextured implantlarla kıyaslandığında daha yüksek NF- κ B-p65 ekspresyonu izlenmiştir.¹³⁴

TGF- β 1; NF- κ B, MAPK ve SMAD sinyal yolları üzerinden hem proinflamatur hem antiinflamatur etkili bir mediatördür.¹⁴² IL-6 ile birlikte T helper hücre farklılaşmasını artırırken, IL-4 ile birlikte IL-9 ve IL-10 üreten T hücrelerini uyarır. Öte yandan TGF- β 1'in antiinflamatur etkisi de vardır. Düz yüzey implant kapsüllerindeki fibroblastlarda TGF- β 1 yoğunluğu textured implantlara göre daha yüksek bulunmuştur.¹⁴³

IL-4; lökosit sağkalımı, Th2-aracılı immünite ve makrofaj aktivasyonunda görev alan bir immün regülatördür.¹⁴⁴ Kim ve ark. fare modeline IL-4 kaplı implantları yerleştirerek kapsüler kontraktür gelişimine etkisini incelemişlerdir. IL-4 kaplı implant kapsüllerini daha ince, kollajen yoğunluğu düşük, fibroblast ve myofibroblast sayısı az ve M1 makrofaj oranı düşük olarak bulmuşlardır. Ayrıca M2 makrofaj sayılarının artmış olduğunu gözlemlemişlerdir.¹³⁸ Düşük M1 makrofaj sayıları ve belirgin şekilde azalan proinflamatur sitokinler nedeniyle IL-4'ün inflamatur cevabı baskıladığı ve devamında gelişen fibrozis ve kapsüler kontraktürü azalttığı gösterilmiştir.¹³⁸

İnflamasyon sürecinde fibroblastların proliferasyonu ve migrasyonu sisteinil lökotrienler (CysLTs) tarafından sağlanır.¹⁴⁵ Kronik inflamasyonda CysLTs

fibroblastların myofibroblastlara dönüşmesini, kollajen üretimini, kontraktıl ve fibrotik kuvvetleri artırır.¹⁴⁵ KK gelişmesini önlemek için CysLT inhibitörleri kullanılmaktadır. KK riskini azaltmak için zafirlukast ve montelukast gibi CysLT inhibitörleri ile postoperatif profilaksi uzun zamandır denenmektedir. Fare modellerinde montelukast tedavisi sonrası kapsülün daha ince olduğu, kollajen yoğunluğunun azaldığı, fibroblast ve myofibroblast sayılarının düştüğü, TGF- β seviyesinin azaldığı gösterilmiştir.¹⁴⁵ Klinik çalışmalarla montelukast ve zafirlukast verilen hastalarda, verilmeyenlere kıyasla KK insidansı ve şiddetinde azalma olduğu desteklenmiştir.

MMP'lerin ana fonksiyonu ESM degradasyonu ve uzaklaştırılması iken, KK patogenezindeki rolleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Normal kapsülde kontrakte kapsüle kıyasla daha fazla MMP3 ekspresyonu görülür. Benzer şekilde textured implantlarda MMP3 ekspresyonu düz yüzeyle implantlara kıyasla daha fazladır.¹⁴⁶ MMP2, MMP9 ve MMP12 seviyeleri düz ve mikrot textured implantlarda benzerken, özellikle MMP9 ve MMP12 seviyeleri makrot textured implantlarda çok yüksektir.¹⁴⁶ Tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP), MMP'leri inhibe eder. TIMP4 ekspresyonu düz yüzeyle implant kapsüllerinde çok yüksek bulunmuştur.¹⁴⁷

KK insidansı implantın yüzey özelliklerine göre değişiklik gösterir. Textured (pürtüklü) implantlarda kontraktür oranı düz yüzeyle implantlara göre daha düşüktür. Makrot textured implantlarda bu oran daha da azalmaktadır. Fakat textured (pürtüklü) implantların BIA-ALCL riskinde artış yapması sonucu kullanımları ciddi anlamda azalmıştır. Biocell makrot textured Allergan meme implantlarının kullanımı 2019 yılında FDA tarafından yasaklanmıştır.¹¹⁵

Gram-negatif bakteriler KK patogenezinde rol oynayan ajanlardır. Sıklıkla izole edilen bakteriler koagülaz-negatif Stafilokok (% 41), E.coli (% 10) ve S.aureus (% 8) türleridir.¹³⁵ James ve ark. çalışmasında implant yüzeyinde pürtük oranı arttıkça S.epidermidis ve Ralstonia pickettii biyofilm oluşumu yüksek bulunmuştur.¹⁴⁸ Benzer şekilde Lee ve ark. makrot textured implantlarda bakteri yükünü diğer implantlara göre daha yüksek bulmuştur.¹⁴⁹ Oluşan biyofilm yapıları aynı bakteri ile farklı implant yüzeylerde değişiklikler gösterir. Örneğin S.aureus biyofilmi makrot textured implantlarda kalın ve yoğunken, mikrot textured ve düz yüzeyle implantlarda ince ve yamalı şekildedir, S.epidermidis makrot textured implantlara daha fazla adhezyon yapar.¹⁴⁹

Biyomateryallere karşı oluşan immün yanıt ve devamında gelişen YCR'yi araştırmak için literatürde tanımlanmış iki çalışma modeli vardır, in vivo ve in vitro. İn vivo çalışmalarda canlı organizmalar kullanılır. İnflamasyondan fibrozise uzanan tüm süreci gözlemlene avantajı vardır. Bu amaçla en sık kullanılan canlılar fare, rat, maymun, domuz, tavşandır. Hayvan çalışmaları pahalı olmasına rağmen, YCR ve devamında oluşan kapsül formasyonu sürecinde rol oynayan hücresel ve moleküler mekanizmaları tam olarak anlamamıza katkıda bulunur, ayrıca önleyici ve terapötik ilaç araştırmalarında insana uygulanabilirlik açısından yararlı bilgiler edinmemizi sağlar.

İn vitro çalışmalar canlı organizma dışında, laboratuvar şartlarında gerçekleştirilir. Hücre kültürleri bu çalışmaların temel yapıtaşıdır. Görece daha ucuz olmasına rağmen canlı organizmadaki hücresel ve moleküler iletişim olmadığı için sınırlı bilgiler edinilir. YCR ve KK in vitro çalışmalarında sıklıkla fibroblast, makrofaj, myofibroblast gibi hücre kültürleri ile farklı sitokin tipleri kullanılır. Literatür incelendiğinde biyomateryal implantasyonu sonrası YCR ve KK araştırmalarında sıklıkla sıçan ve fare kullanıldığı görülmektedir. Biz de çalışmamızı in vivo ve in vitro kombine modelde tasarladık. Çalışmamızda in vivo olarak üretimi, ulaşımı ve bakımı görece ucuz ve kolay olan, toplamda 24 adet, ağırlıkları 250 – 300 gr arasında değişen dişi Wistar - Albino sıçanlar kullanıldı. Bu bağlamda hayvan seçimimiz literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

YCR'nin patognomonik bulgusu geniş, multinükleuslu YCDH'lerin görülmesidir.⁶⁰ YCDH'ler implant-doku arayüzünde potent enzimler ve serbest oksijen radikalleri (SOR) üreterek materyalin entegrasyonunu bozar, IL-1 gibi kemokinler üreterek fibroblastların implant bölgesine toplanmasını sağlar, böylece implant fibröz avasküler kapsül ile çevrelenir ve etraf dokudan izole edilir.¹⁵⁰ Patogenez net olarak bilinmese de, KK'nin implanta karşı abartılı YCR'nin sonucunda ortaya çıktığı düşünülür.¹⁵¹ Bu fibröz reaksiyon implantın doğru anatomik pozisyonda tutulmasına yardımcı olmakla birlikte, şiddetli reaksiyonlar memede deformasyon ve ağrıya neden olur. Histolojik incelemelerde fibroblast sayısı ile kontraktür şiddetinin pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.¹⁵² Fibroblastlar kapsülü oluşturan kollajeni üretirken, myofibroblast olarak bilinen kontraktil fibroblastlar remodeling ve stabilizasyon aşamasındaki kollajenlere kontraktil güç sağlar. Myofibroblastlar östrojen

reseptörü eksprese eder, dolaşımdaki 17- β -östradiol seviyesi arttıkça kontraktıl güçleri artar.¹⁵³

Preklinik ve klinik çalışmalarla subklinik enfeksiyonun KK gelişimindeki rolü desteklenmiştir. Günümüzde, implant yüzeyinde oluşan bakteriyel biyofilm tabakasının bu süreçte primer patojenik yolak olduğu geniş çevrelerce kabul görmektedir.¹¹³ KK oluşumunda rol alan basamakları anlamak için veya yeni geliştirilen tedavi modalitelerinin denenmesi amacıyla hayvan modelleri gibi in vivo yöntemler ile in vitro yöntemler kullanılmaktadır. Jacombs ve ark. implant yüzeyinin bakteriyel biyofilm oluşuma etkisini araştırmak için in vivo ve in vitro yöntemleri kombine etmişlerdir.¹⁵⁴ Bu çalışmada in vivo olarak 16 adet dişi domuza toplamda 121 adet implant yerleştirilmiş, 23 düz yüzeyli, 43 pürtüklü (textured) implant çevresine *S.epidermidis* inoküle edilmiştir. Denekler 19 hafta takip edildikten sonra implantlar ekstrakte edilmiş, Baker KK derecelendirilmesi yapılmıştır. Ayrıca in vitro olarak kantitatif bakteriyel analiz ile lazer tarama ve elektron mikroskopik inceleme yapılmıştır. Sonuç olarak pürtüklü (textured) implantlarda düz yüzeylilere kıyasla yüksek düzeyde bakteriyel biyofilm oluşumu izlenmiştir.¹⁵⁴

Deneysel çalışmalarda implantın yüzeyinde yapılan modifikasyonun KK'yi azaltabileceği gösterilse de, yüzey yapısının inflamatuvar hücresel cevap ve KK riski üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Meta analizler, subglandüler meme augmentasyonunda pürtüklü (textured) yüzey implantlarda görülen KK oranının, düz yüzeyli implantlardakine göre belirgin olarak düşük olduğunu göstermiştir.¹⁵⁵ Berniz ve ark. yapmış oldukları çalışmada düz ve pürtüklü (textured) yüzey implantların kapsül yapılarının farklı olduğunu bildirmiştir. Düz yüzey implantların kapsülünde kollajen miktarı daha düşük, kalınlığı daha az, kollajenin paralel dizilimi fazla, makaslama sürtünme kuvveti düşük bulunmuştur. Pürtüklü (textured) yüzey implantların kapsül devamlılığı az, girinti ve çıkıntısı fazla, kapsül epiteli kalın olarak bulunmuştur.¹³⁶ Sinovyal metaplazi ve artmış hücre ölümü makrotextured implantlarda daha sık izlenmiştir.

Huang ve ark. yapmış oldukları çalışmada in vivo ve in vitro olarak düz yüzeyli ve pürtüklü (textured) implantlarda fibroblast davranışını ve kapsül oluşumunu incelemiş, in vitro modelde insan fibroblastları hücre kültüründe inkübe edilerek düz, mikro-textured ve makro-textured implantlara eklenmiştir. Pürtüklü yüzeylerde

fibroblast proliferasyonu daha yüksek olmasına rağmen, düz yüzeyli implantlarda fibroblast adezyonunun daha yüksek olduğu gözlenmiştir. İn vivo modelde 5 adet dişi Sprague-Dawley cinsi ratlara subkutan implantlar yerleştirilmiş, düz yüzeyli implant kapsülünde myofibroblast aktivitesinin ve α -SMA ekspresyonunun daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁵⁶ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde deney kontrol grubunda kollajen dansitesi, dizilimi ve α -SMA ekspresyonu yüksek bulunmuştur.

Asellüler dermal matriks (ADM) ve sentetik materyal (polimerik meşler) gibi biyolojik matriksler doku desteği sağlamak amacıyla meme augmentasyonu ve rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadır.¹⁵⁷ Bu materyaller implant ile doku arasındaki temas yüzeyini azaltarak fibrotik reaksiyonu azaltır, biyoyumluluğu artırır ve cerrahi sonuçları iyileştirir.¹⁵⁸ Bazı vakalarda cerrahlar otolog yağ grefti kullanır. Liposuction ile elde edilen yağ hücreleri implant etrafına enjekte edilir. Bu vakalarda majör komplikasyon görülmemiştir ve 17 ay takip sonrası sadece grade I KK tespit edilmiştir.¹⁵⁹ Bazı araştırmacılar peri-implant desellüler domuz matriksi yerleştirerek etkisini incelemiştir. Bir yıllık takip sonrası grade III ve grade IV KK insidansında azalma görülmüştür.¹⁶⁰

Biyolojik meşlere ek olarak Vikril ve TIGR® matriks gibi yavaş degradasyon gösteren sentetik meşler de kullanılmaktadır. Titanyum kaplı poliprolen meş (TiLOOP) emilmeyen sentetik meş grubundadır. Biyolojik ve sentetik meşler kullanıldığında enfeksiyon, cilt nekrozu ve implant ekzpozisyonu gibi komplikasyonlar azalır.¹⁶¹

Huh ve ark. implantı saran ve triamsinolon salınımı ile fibrozisi önleyen ilaç yüklü poliüretan sentetik meş üretmiştir.¹⁶² Yüksek elastik özellikte olan bu meş ratlarda denenmiş ve 4 haftalık triamsinolon salınımı ile belirgin antifibrotik etki göstermiştir.

Örümcek ağı ipinden üretilen ve implantı sararak proteinlerin tutunmasını, kollajen birikimini ve kapsül oluşumunu azaltan, biyoyumluluğu artıran meşler de üretilmiştir. Zeplin ve ark. yapmış oldukları çalışmada Araneus Diadematus örümceğinin rekombinan proteini eADF4(C16) ile kaplı implantın fibroblast proliferasyonu ve kollajen I sentezini azalttığı, kapsül kalınlığını ciddi oranda düşürdüğünü göstermişlerdir.¹⁶³

İmplantın biyoyumluluğu KK oranını azaltmada tek başına yeterli değildir. İmplant üzerinde bakteri varlığı çok şiddetli inflamasyona yol açar. Minoksilin ve

rifampisin emdirilmiş polipropilen meş kullanımı, S.epidermidis inoküle edilse bile grade III ve IV KK oranlarını belirgin derecede azaltır.¹⁶⁵

Zwitteriyonik polimerler eşit sayıda anyon ve katyona sahip nötral moleküllerdir. Son yıllarda biyouyumluluğu artırıcı etkileri anlaşılmış, yapılan çalışmalarda YCR'yi modüle ettiği gösterilmiştir. Yüksek hidrofilik özelliğinden dolayı proteinlerin ve inflamatuvar hücrelerin adsorbsiyonuna dirençlidir.¹⁶⁵ Zwitteriyonik hidrojellerin farelerde YCR ve fibröz kapsül formasyonunu en az 3 ay boyunca önlediği gösterilmiştir.¹⁶⁶ İmplantın doku ile temasını azaltarak KK oluşumunu belirgin derecede azaltan biyolojik matriksler ve sentetik materyaller oldukça yüksek maliyetlidir. Bu nedenle pratikte her hasta için rutin olarak kullanılmaz. Doksorubisin' in görece daha ucuz, kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir olması bu noktada bir avantaj oluşturmaktadır. Ayrıca bu materyaller implant ile eş zamanlı olarak yerleştirilir, dolayısıyla etkileri sadece koruyucu özelliindedir, gelişmiş olan kapsül ve KK üzerinde terapötik etkileri yoktur. Doksorubisin ise antimitotik ve antiproliferatif özelliklerinden dolayı KK'nin önlenmesi ve tedavisinde umut vadetmektedir.

55 hastadan oluşan prospektif kohort çalışmada implant ve yerleştirileceği alan bir grupta steril SF ile, diğer grupta üçlü antibiyotik (basitrasin, gentamisin, sefaleksim) ile irrije edilmiş, KK oluşumu ve ağırlık derecesi üzerinde anlamlı fark gözlenmemiştir.¹⁶⁷ 335 hastadan oluşan bir başka prospektif kohort çalışmada üçlü antibiyotik (basitrasin, gentamisin, sefaleksim) ile irrigasyonun KK insidansını azalttığı gösterilmiştir.⁹⁹ Nguyen ve ark. bilateral eş zamanlı meme rekonstrüksiyonu yapılan 85 hastada üçlü antibiyotik ve % 0,05 klorheksidin glukonat irrigasyonu arasında cerrahi alan enfeksiyonu açısından fark olmadığını bildirmiştir.¹⁶⁸

Ngaage ve ark. in vitro farklı irrigasyon solüsyonlarının (% 10 povidon iyot, klorpaktin, prontosan, üçlü antibiyotik, normal SF) MRSA ve S.epidermidis yükünü azaltmadaki etkilerini incelemiştir.¹⁶⁹ Bu çalışmada en etkili solüsyon povidon iyot olmuştur.

Jeon ve ark. triamsinolon asetonid'i püskürtme yöntemiyle implant yüzeyine uygulamış ve fibrozisin önlenmesi için implantın devamlı ilaç salınımı yapmasını amaçlamışlardır.¹⁷⁰ Aseton, silikon elastomere penetre olabildiği için implant yüzeyinin arkasına geçerek yaklaşık 30 gün süren kontrollü salınım göstermiştir.

Baker ve ark. fareler üzerinde yapmış olduğu çalışmada bir gruba doksisisiklin ve etanol içeren implant yerleştirmiş, diğer grupta poş üçlü antibiyotik ile irrije edildikten sonra sadece etanol içeren implant yerleştirilmiş ve intraperitoneal doksisisiklin uygulanmıştır. Her iki grupta poşlara MRSA ve Pseudomonas Aeruginosa verilmiş. Doksisisiklin ve etanol içeren grupta bakteriyel kolonizasyon belirgin derecede düşük bulunmuştur.¹⁷¹

S.epidermidis ve rifampin uygulanan ratlarda 12.haftada kontrol grubuna göre inflamatuvar hücre sayısı ve kapsül kalınlığı belirgin derecede azalmıştır.¹⁷² Van Heerden ve ark. piyasadaki antimikrobiyal krem ve merhemleri S.epidermis ile kontamine olan silikon implantlara uygulamış ve özellikle Fucidin (fusidic acid), Terramycin (oksitetrasiklin) ve Chloramex (kloramfenikol)'in belirgin antibakteriyel ve antibiyofilm etkili olduğunu göstermiştir.¹⁷³ Bu lokal tedavi yaklaşımı FDA'nın silikon implant kılıfında degradasyon endişesi nedeniyle kullanımını kısıtladığı betadin (povidon iyot) ile benzerdir.¹⁷⁴ Bu lokal yaklaşımlar poşun antiseptiklerle yıkanması ve sistemik antibiyoterapi gibi yöntemlere basit bir alternatif oluşturmaktadır.

KK'nin önlenmesi veya azaltılmasında kullanılan farmakolojik ajanlar genellikle düşük moleküler ağırlığa sahipken, son yıllarda yapılan çalışmalarda proteinler, nükleik asitler (DNA, RNA) ve karbonhidratlar gibi yüksek moleküler ağırlığa sahip ajanlar kullanılmaktadır. Lee ve ark. botulinum nörotoksin A'nın farelerde poşa uyguladığında kapsül kalınlığını belirgin derecede azalttığını bildirmişlerdir.¹⁷⁵ Botulinum nörotoksinin TGF-β1 sinyal yolağını bloklayarak fibroblastların myofibroblastlara dönüşmesini engellediği düşünülmektedir

Uzun yıllardır KK önlenmesi ve tedavisi için birçok klinik ve deneysel çalışma yürütülmüştür. Son yıllarda öne çıkan ve araştırmalarda sıklıkla kullanılan maddelerden biri kurkumin'dir. Kurkumin zencefilgiller familyasındandır. Parlak, turuncu-sarı renkli, kristal yapıda olup, renklendirici, gıda katkı maddesi, kozmetik ve tekstil alanlarında sıklıkla kullanılır.¹⁷⁶ Kurkumin FDA tarafından güvenli olarak kabul edilmiş ve klinik çalışmalarda 12 g/güne kadar kurkuminoid dozunun çok iyi tolere edildiği bildirilmiştir.¹⁷⁷ Kurkumin'in antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antioksidan, immünomodülatör, renoprotektif, hepatoprotektif, antikanser, gastroprotektif, antimalaryal, antidiyabetik, antialerjik, antidermatofit, nöroprotektif ve antimutajenik etkileri olduğu ileri sürülmektedir.¹⁷⁸ Lee ve ark. yapmış oldukları çalışmada 20 adet

Sprague-Dawley cinsi ratlara ikişer adet silikon implant yerleştirmiş, kontrol ve deney grubu olarak iki eşit gruba ayırmışlardır. Kontrol grubundaki hayvanları normal diyet ile, deney grubundaki hayvanları ise kurkumin maddesi ile besleyerek 8 hafta boyunca takip etmişlerdir. Kurkumin ile beslenen grupta kapsül kalınlığı ve inflamatuvar hücre sayısı anlamlı derecede düşük bulunmuştur.¹⁷⁹

Patogeneizde suçlanan ana mekanizma inflamasyon olduğu için anti-inflamatuvar ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlar non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), glukokortikoidler, antihistaminikler, aminosalisilatlar, lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA), Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD)'dır. Yakın dönemlerde yapılan çalışmalarda klinik kullanımı önerilen ilaçlar, U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından astım tedavisi için onaylanan lökotrien antagonistleri Montelukast ve Zafirlukast'tır.⁸² Her iki ilaç sisteinil lökotrienleri (C4,D4,E4) inhibe eder ve myofibroblastları baskılar.

Schlesinger ve ark. 2002 yılında KK önlenmesi ve tedavisi için meme büyütme hastalarında Zafirlukast kullanımı yayınlamıştır.⁸² Bu tarihten sonra endikasyon dışı kullanımı yaygınlaşmıştır. Fakat, bugüne kadar bu ilaçların etkinliğini araştıran kanıta dayalı bir çalışma yapılmamıştır. Ayrıca Zafirlukast'ın grade III ve IV KK hastalarında etki göstermesi için oral yoldan en az 3 ay süreyle kullanılması gerekmektedir. Bu da bir takım yan etkilerin görülmesine neden olmaktadır. Çalışmamızda Doksorubisin' in güçlü anti-inflamatuvar özelliğinden yararlanarak kapsül oluşum sürecinin kontrollü olmasını amaçladık. Doksorubisin poşa enjekte edildiği için sistemik yan etkiler engellenmiştir. Bunun yanında kullanım şekli sürekli ve uzun süreler gerektirmemektedir. Bu yönleriyle ve tedaviye uyum açısından lökotrien antagonistlerine göre daha avantajlıdır.

NSAİİ'ler modern tıpta sıklıkla reçete edilen ilaçlardır. Siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederler. COX'un iki izoenzimi bulunur; COX-1 ve COX-2. İkisi de membrana bağlıdır ve araşidonik asit'ten inflamatuvar olaylarda rol oynayan prostoglandinlerin sentezinde görev alırlar.¹⁸⁰ Diğer bir NSAİİ olan diklofenak COX-2 inhibitörüdür ve grade II ve IV arasında KK bulunan hastaların % 86'sında KK şiddetini azalttığı gösterilmiştir.¹⁸¹

Glukokortikoidler makrofaj, nötrofil, lenfosit gibi YCR ile ilişkili hücrelere bağlanarak pro-inflamatuvar sitokin ve kollajen üretimini azaltır, anti-inflamatuvar

sitokinleri artırır.¹⁸² Potent bir glukokortikoid olan deksametazonun, silikon kohlear implanta eklendiğinde fibröz doku oluşumunu belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir.¹⁸³ Aynı zamanda meme implant cerrahisinde skar formasyonunu azaltmak amacıyla intravenöz olarak uygulanmıştır.¹⁶⁷ Yakın dönemde silikon implant yerleştirilen farelere perop deksametazon uygulanmış, toll-like reseptör (TLR)'leri aktive ederek KK oluşumunu azalttığı gösterilmiştir.¹⁸⁴

Fibrozis KK'nin temel nedeni olup fibroblast sayısı ile KK şiddeti arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Bu nedenle transforming growth factor-beta (TGF- β), tirozin kinaz ve peroksizom proliferatör aktive reseptörleri (PPARs) hedefleyen anti-fibrotik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan ilaçlar pirfenidon ve halofuginon'dur.

Pirfenidon anti-inflamatuar ve anti-fibrotik etkili, idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Subglandüler silikon implant yerleştirilen ratlara 8 hafta boyunca oral pirfenidon verilmesi kapsül kalınlığını, fibroblast proliferasyonunu ve inflammatuar hücrelerin birikmesini azaltmıştır.

Halofuginon antiprotozoal etkili olup veteriner hekimler tarafından koksidiyozis tedavisi ve önlenmesinde kullanılan bir ilaçtır. Kollajen I sentezini inhibe ederek anti-fibrotik etki gösterir.¹⁸⁵ Ayrıca otoimmün hastalıklarda rol oynayan T helper 17 hücrelerinin gelişmesini inhibe eder. Halofuginon kaplı implant ratlara yerleştirildikten sonra YCR ve kapsül kalınlığını belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir.¹⁸⁶

Roksatidin H₂ reseptör antagonistidir ve gastrit, gastroözofageal reflü ve mide ülseri tedavisinde kullanılır. Silikon implantla stimüle edilen fibroblast ve makrofaj kültürlerinde sitokin üretimini inhibe eder, silikon implant yerleştirilen ratlarda oral yolla verildiğinde serum TGF- β ve periimplant fibroblast sayısını azaltır.¹⁸⁷

Simvastatin hidroksi-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enzimini inhibe eder. Karaciğer ve diğer dokularda kolesterol sentezini inhibe ederek kandaki kolesterol seviyesini düşürür. Bunun yanında anti-inflamatuar ve anti-oksidatif etkilidir. Ratlarda yapılan bir çalışmada silikon implant etrafındaki kapsül dokusunda heme oksijenaz (HO-1) ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir.¹⁸⁸ Yine ratlarda 15 mg/kg/g oral Simvastatin verilmesi radyasyon ile indüklenen kapsüler fibrozisi kontrol grubuna göre belirgin derecede azalmıştır.¹⁸⁹

Meme implantı operasyonlarında cerrahi alan enfeksiyonlarına en sık yol açan bakteri türü Stafilokoklardır. Bunun yanında diğer gram pozitif koklar, gram negatifler

ve anaeroplarda da yol açabilir. Metisilin direçli S.aureus (MRSA) vakaları artış göstermektedir ve birçok vakada polimikrobial tutulum görülmektedir. Fungal ve mikobakteriyel enfeksiyonlar nadirdir fakat insidansı artmaktadır. Bu mikroorganizmaları hedefleyen sefalosporin, sefalosporin, povidon iyot, sefazolin, gentamisin gibi antibakteriyel ilaçlar oral, intravenöz (IV), implant veya cerrahi alan irrigasyonu yöntemleriyle meme implantı operasyonlarında kullanılmaktadır.¹⁸⁶

Cerrahi tedavi Baker Grade III ve Grade IV kontraktürlerde endikedir. Bu amaçla kapsülotomi ve kapsülektomi yöntemleri kullanılır. Kapsülotomi tekniğinde kapsüle radial skorlama yapılarak kontrakte kapsül rahatlatılır ve implant için daha geniş alan yaratılır. Kapsülektomi tekniğinde kapsül parsiyel veya total olarak ekstrakte edilir. Hastanın klinik tablosuna göre bu iki teknikten biri seçilebilir. Kontraktür üzerindeki tedavi edici değerleri ve rekürrens oranları birbirine benzerdir.¹¹¹

Subglandüler yerleşimli hastalarda yeterli meme dokusu mevcutsa ve pektoralis majör kası normale parsiyel kapsülektomi ve submüsküler / dual plana geçiş yapılır. Eğer pektoralis majör kası atrofikse anterior kapsülektomi ve ADM kullanılması önerilir. Yeterli meme dokusu olmayan hastalarda pektoralis majör kası normale posterior kapsülektomi ve submüsküler / dual plana geçiş yapılır, ADM kullanılması önerilir. Eğer pektoralis majör kası atrofikse açık kapsülotomi ve ADM kullanılması önerilir.

Submüsküler yerleşimli hastalarda implant malpozisyonu mevcutsa anterior kapsülektomi veya sınırlı kapsülektomi sonrası kapsül obliterasyonu önerilir. Yeterli pektoralis majör kası mevcutsa mevcut paket korunur ve inferior destek açısından ADM kullanımı önerilir. Pektoralis majör kası yetersizse implant subglandüler pakete yerleştirilip ADM ile desteklenir. İmplant malpozisyonu yoksa ve dokular normale anterior kapsülektomi önerilir. Doku atrofisi mevcutsa açık kapsülotomi ve ADM kullanılması önerilir.

Doksorubisin meme, akciğer, mesane, tiroid bezi, over kanseri, kemik sarkomu, yumuşak doku sarkomu, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, nöroblastom, Wilms tümörü, akut lenfoblastik lösemi, akut myeloid lösemi gibi malignitelerde kullanılır. IV ve intravezikal yolla uygulanabilir. Oral, intramüsküler ve intratekal yolla verilemez. IV yolla verilirken 3 dakikadan az, 10 dakikadan fazla olmayacak şekilde yavaş infüzyonla

uygulanır. Bu sayede şiddetli selülit, kabarcıklanma ve nekroza yol açabilen tromboz ve perivenöz ekstravazasyon riski azaltılır.

Doksorubisin' in primer etki mekanizması DNA baz çiftlerine bağlanarak sarmallarda kırılmalar yaparak DNA ve RNA sentezini inhibe etmektir. Doksorubisin topoizomeraz II enzimi inhibe ederek DNA hasarı ve apoptozu indükler. Demir iyonları ile birleşerek SOR oluşturur, bu da DNA hasarını artırır. Dekstrazoksan gibi demir şelatörleri, Doksorubisin' in demir iyonları ile bağlanmasını önleyerek serbest radikal oluşumunu azaltır.¹⁹⁰

Doksorubisin dozajı genellikle vücut yüzey alanı olarak hesaplanır. Tek bir ajan olarak, yetişkinlerde siklus başına önerilen standart Doksorubisin başlangıç dozu, vücut yüzey alanının her m²'si başına 60-75 mg'dır. Siklus başına toplam başlangıç dozu, tek bir doz olarak veya üç ardışık güne bölünerek veya 1. ve 8. günlere bölünerek verilebilir. Dozaj, vücut ağırlığı bazında hesaplandığı takdirde, 1.2-2.4 mg/kg üç haftada bir tek bir doz olarak verilmelidir. Doksorubisin' in haftalık bir rejimde uygulanmasının 3 haftalık rejim kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Buna paralel olarak çalışmamızda Doksorubisin grubunda yer alan 8 sıçanın implant poşuna 0.günden itibaren haftada bir kez 4 mg/kg/hafta dozunda Doksorubisin hidroklorür toplam dört hafta boyunca uygulanmıştır.

Doksorubisin tedavisi sonrası bulantı, kusma, alopesi, yorgunluk, mukozit gibi yan etkiler sık görülür. Bunun yanında kemik iliği supresyonu ve sekonder malignitelere neden olabilir. IV infüzyon sırasında ekstravaze olursa şiddetli doku ülseri ve nekroza yol açabilir. Doksorubisin ayrıca kardiyotoksiktir, bu nedenle uzun süreli kullanılmaz. Kardiyotoksositeye neden olan mekanizma antitümör etkisinden farklıdır. Artmış oksidatif stres, kardiyak genlerde bozulma ve miyosit apoptozu sonucu kardiyak yan etkiler oluşur. Akut kardiyak toksisite ilaç uygulamasını takiben birkaç gün içinde ortaya çıkar, hastaların yaklaşık % 10' unda görülür.¹⁹¹

Akut kardiyak toksisitede myoperikardit, sol ventriküler disfonksiyon, aritmiler gibi bulgular görülür. Doksorubisin tedavisi alan hastaların % 25' inde sinüs taşikardisi, prematür atrial ve ventriküler kontraksiyonlar, supraventriküler taşikardi gibi aritmiler görülür. Uzun süreli ve yüksek doz uygulama sonrası konjestif kalp yetmezliği oluşabilir. Bu durumda 1 yıllık mortalite oranı % 50' ye yakındır.¹⁹²

Kardiyotoksik yan etkilerini azaltmak amacıyla lipozomal Doksorubisin formülasyonu geliştirilmiştir.¹⁹³ Bu yapı Doksorubisin' in fosfolipid iki katmanlı tabakayla çevrilmesi ve üzerinin PEG (metoksi polietilen glikol) ile kaplanmasıyla oluşturulur. PEG ile kaplama mononükleer fagositik sistem tarafından tanınmayı önleyerek lipozomu korur, böylece kanda daha uzun süre dolaşır. Biyodistribüsyon çalışmalarında lipozomal Doksorubisin' in tümör hücrelerine penetre olarak biriktiği gösterilmiştir.¹⁹⁴ Terapötik amaçlı kullanımda lipozomal form klasik forma göre çok daha fazla hedefe yöneliktir.

Doksorubisin tümör hücrelerinin fosfolipid iki tabakalı membranından pasif difüzyonla hücre içine girer. Sitoplazmada semikinon'a dönüşür, bu tepkimede SOR ortaya çıkar. Oksidatif stresle tümör hücrelerine zarar verir. Sitozolde mitokondri içine girerek enerji stresi ve DNA hasar oluşturur. Mitokondri' den sitokrom c salınarak kaspaz sistemi aktive edilir, bu süreç hücre ölümü ile sonlanır.¹⁹⁵

Kollajen hücre içinde prokollajen olarak sentezlendikten sonra endoplazmik retikulum içine alınarak stabil form olan üçlü heliks yapısına çevrilir. Bu aşamada kollajen yapısında bulunan prolin ve lizin rezidüleri sırasıyla prolil 4-hidroksilaz ve lizil hidroksilaz enzimleri ile katalize olur.¹²² Prolil 4-hidroksilaz peptid prolin rezidülerini post-translasyonel konversiyonla trans-4-hidroksiprolin'e çevirir. Bu sayede prolin rezidüleri aktifleşerek termal stabilite sağlayan forma dönüşmüş olur.

Prolil 4-hidroksilaz enziminin oluşturduğu son ürün kollajen stabilitesinde önem arz ettiği için antifibrotik ilaçların temel hedefi bu enzim olmuştur. Hepatik fibrozis, granüloma formasyonu, hipertansif vasküler lezyonlar gibi aşırı kollajen birikimi ile karakterize durumlarda prolil 4-hidroksilaz aktivitesi yüksektir.¹²³

Doksorubisin prolil 4-hidroksilaz enzimini inhibe eder. Klinik olarak Doksorubisin uygulamasının bilinen yan etkilerinden biri yara iyileşmesinin zayıf olmasıdır. Doksorubisin verilen ratlarda kollajen sentezindeki bozulmaya bağlı kötü yara iyileşmeleri izlenmiştir. L.Ízaguirre ve ark. yaptığı çalışmada Doksorubisin' in mitotik aktivite ve hücre sağkalımını azalttığını göstermiştir. Protein sentezi ve prolil 4-hidroksilaz inhibisyonu ile kollajen sentezini belirgin azalttığı belirtilmiştir.¹²⁴

Literatür taramasında silikon implant ile ilişkili hayvan deneylerinde genellikle sıçanlar kullanılmıştır. Kapsül formasyonu ve kontraktür oluşumu için implant yerleştirildikten sonra 4-8 hafta süreyle deney devam ettirilmiştir. Biz de çalışmamızda

optimal takip süresini 4 hafta olarak belirledik. Deney sonunda toplanan veriler histolojik inceleme açısından yeterli bulundu. Alınan örnekler ışık mikroskopik ve immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirildi.

Işık mikroskopisi ile kapsül formasyonundaki kollajen yoğunluğu ve inflamatuvar hücre varlığı değerlendirildi. Deney kontrol grubundan alınan örneklerde kapsülü oluşturan kollajen liflerin dağınık yapıda olduğu, bütünlüğünün bozulduğu görüldü. Kollajen liflerin etrafında ince iğsi şekilli hiperkromatik çekirdeklere sahip fibroblastlar izlendi. Dermiste izlenen kollajen liflerin nispeten dağınık yapıda olduğu belirlendi. Aynı zamanda inflamatuvar hücre infiltrasyonunun varlığı tespit edildi. Doksorubisin grubundan alınan örneklerde kapsülü oluşturan kollajen liflerinin deney kontrol grubuna göre daha düzgün bir dağılım gösterdiği dikkati çekti. Kollajen liflerin etrafında ince iğsi şekilli fibroblastların normal histolojik görüntüye sahip olduğu belirlendi. Dermis yapısı normaldi. Bununla birlikte, herhangi bir inflamatuvar hücre infiltrasyonunun varlığı izlenmedi.

İmmünohistokimyasal değerlendirme TNF- α , IL6, Collagen I ve α -SMA antikorları ile yapıldı. Bunlardan özellikle α -SMA düzeyi önemli bir göstergeydi. Alfa-düz kas aktin (α -SMA), vasküler düz kas hücrelerinde baskın olan bir aktin izoformudur ve fibrojenizde önemli rol oynar. TGF- β etkisiyle fibroblastlardan dönüşen myofibroblastlar metabolik ve morfolojik olarak normal fibroblastlardan farklıdır ve α -SMA ekspresyon eder. Aktivasyonları fibrotik cevap gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Aktive durumda myofibroblastlar çoğalmayı durdurur ve büyük miktarlarda ekstraselüler matris proteinleri sentezlemeye başlar. α -SMA ekspresyonu myofibroblast aktivitesi ile koreledir. Myofibroblastlar tarafından oluşturulan yüksek kontraktıl güç fizyolojik doku remodelingi için gereklidir ancak hipertrofik skar, neredeyse tüm fibrotik hastalıklar ve tümörlerde stroma reaksiyonu sürecinde olduğu gibi aşırı hale gelmesi doku fonksiyonu için zararlıdır.¹⁹⁶

Çalışmamızda α -SMA düzeyi Doksorubisin grubunda beklendiği gibi düşük seviyede tespit edildi. Deney kontrol grubunda ise α -SMA düzeyi belirgin olarak yüksekti. KK sürecinde aktif rol oynadığı düşünülen bu yapının Doksorubisin tarafından baskılanması ve istatistiksel olarak anlamlı bulunması, ilacın gelecekte KK tedavisinde kullanılabilir potansiyel ajanlar arasında olduğunu düşündürmektedir. Fakat Doksorubisin' in KK üzerindeki etki mekanizmasının tam olarak anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kapsül kontraktürü silikon implant kullanımı sonrası ortaya çıkabilen önemli bir komplikasyondur. Estetik amaçlı meme büyütme ve rekonstrüksiyon amaçlı mastektomi sonrası meme yokluğu tedavisinde sonuçların tatmin edici olması için deneysel ve klinik çalışmalara devam edilmektedir. Literatürde KK önlenmesi ve tedavisi için birçok farmakolojik ajanın araştırıldığı deneysel çalışmalar bulunmaktadır. Biz bu çalışmada kapsül kontraktürü tedavisinde malignitelerde yaygın olarak kullanılan ve en önemli kemoterapötik ajanlardan biri olarak kabul edilen Doksorubisin' in etkinliğini araştırdık.

1. Çalışmamızda silikon implant etrafında gelişen kapsül formasyonu, deney kontrol ve Doksorubisin gruplarından alınan örneklerde histolojik olarak değerlendirilmiştir. Işık mikroskopide deney kontrol grubundan alınan örneklerde kapsülü oluşturan kollajenlerin çok yoğun ve dağınık yapıda olduğu, inflamatuvar hücrelerin varlığı gözlemlendi. Doksorubisin grubundan alınan örneklerde kapsülü oluşturan kollajenlerin düşük yoğunlukta ve düzenli yapıda olduğu, inflamatuvar hücrelerin olmadığı gözlemlendi. Bu farklılık Doksorubisin' in inflamasyonu ve kollajen sentezini azaltarak olası KK'yi önleyebileceğine işaret etmektedir.
2. İmmünohistokimyasal olarak COL-1 düzeyleri Doksorubisin grubunda düşük pozitif bulunmuştur. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuş olup Doksorubisin' in kollajen sentezi üzerindeki inhibe edici etkisini açıkça göstermektedir.
3. α -SMA düzeyleri değerlendirilen bir diğer parametredir. Fibrozis ve skar oluşum sürecindeki rolü tartışılmaz olan bu yapının Doksorubisin tarafından baskılanması, aktif filamanlarına bağlı kontraktilitenin de azalmasına katkıda bulunacaktır.
4. İnflamasyon başlangıcı ve devamındaki süreçte en bilinen ajanlardan olan TNF- α yine Doksorubisin grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur. KK tedavisinde sisteinil lökotrien inhibisyonun klinik yansımaları yüz güldürürken, Doksorubisin' in anti-inflamatuvar etkileri bu bağlamda yüz güldürücüdür.

5. Son olarak IL-6 düzeyinin Doksorubisin' le baskılanması bu mediatörün ilişkili olduğu immün sistem elemanı makrofajların dolaylı yoldan baskılanmasına işaret etmektedir. İnflamasyon ve fibrozis sürecinde major rol oynayan makrofajların baskılanması, KK gelişimini önemli ölçüde azaltacaktır.
6. Çalışmamızda Doksorubisin periprostetik enjeksiyon yöntemiyle uygulanmıştır. Rutin kullanımda IV ve intravezikal kullanımı olan Doksorubisin' in ciddi sistemik toksik yan etkileri nedeniyle bu yol tercih edilmiştir. Öte yandan yan etkilerin çoğu doz bağımlı olduğundan IV yolla düşük doz uygulama içeren kapsül çalışmaları gelecekteki çalışmalarda denenebilir.
7. Çalışmamızda Doksorubisin' in KK önlenmesi ve tedavisinde etkili olduğu klinik ve histolojik olarak gözlenmiştir. Ancak uygun tedavi modalitesini geliştirebilmek için farklı modellerde ve farklı dozlarda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. **Breitbart A.S., Ablaza V.J.** İmplant Materials. In: *Grabb and Smith (Ed.) Plastic Surgery. General*, Chapter 4, **1997**; 39-46 Lippincott- Raven Publishers, Philedelphia, PA.
2. **Flood J., Hobar P.C.**, Implantation: Bone, cartilage and alloplastics. *Selected Readings in Plastic Surgery* **1995**; 8: 31-33.
3. **Holmes R.E.** Alloplastic Implants. In: *Mc Carthy JG (Ed.) Plastic Surgery. Vol: 1*, General Principles, Chapter 20, **1990**; 698-732 W.B Saunders Company, Philadelphia, PA.
4. **Skillman J.M., Ahmed O., Rowsell AR.** Incidental improvement of breast capsular contracture following treatment of arthritis with glucusamine and chondroitin. *Br J Plast Surg* **2002**; 56: 454.
5. **Gregory S. La Trenta.** Breast Augmentation. In: T.D Rees (Ed) *Aesthetic Plastic Surgery. Vol: 2*, Chapter 35, **1994**; 1003-1058 W.B Saunders Company.
6. **Shah Z.**, Capsular contracture around silicone implants: The role of intraluminal antibiotics, *Plast Reconstr Surg* **1982**, 69(5): 809-14.
7. **Burchardt BR.**, Capsular contracture: a prospective study of the effect of local antibacterial agents, *Plast Reconstr Surg* **1986**; 77(6): 919-32.
8. **O. Oymak.** Meme protezleri ve silikon. Giriş, silikonun kimyası, protez çeşitleri, kapsül. **1992**;9-11, 15-23, 31-47, 65-77 OPC, İstanbul.
9. **Frangou J., Kanellaki M.**, The effect of local application of Mitomycin-C on the development of capsule around silicone implants in the breast: An experimental study in mice. *Aesthetic Plastic Surgery* **2001**; 25: 118-128.
10. **Çek D.İ., Perk C., Özcan G.**, Histologic changes in capsule formation around silicone implants after a single dose injection of amniotic fluid. *Eur J Plast Surg* **1992**; 15: 289-291.
11. **Naci Karacal.**, Effect of amniotic fluid on peri-implant capsular formation. *Aesth Plast Surg* **2005**, 29(3): 174-80
12. **Barnsley, G.P., L.J. Sigurdson, and S.E.** Barnsley, Textured surface breast implants in the prevention of capsular contracture among breast augmentation patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg*, **2006**. 117(7): p. 2182-90.
13. **Ersek, R.A.**, Rate and incidence of capsular contracture: a comparison of smooth and textured silicone double-lumen breast prostheses. *Plast Reconstr Surg*, **1991**. 87(5): p. 879-84.

14. **Friemann, J., et al.**, [Physiologic and pathologic patterns of reaction to silicone breast implants]. *Zentralbl Chir*, **1997**. 122(7): p. 551-64
15. **Siggelkow, W., et al.**, Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. *Biomaterials*, **2003**. 24(6): p. 1101-9.
16. **Wolfram, D., et al.**, Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions. *J Autoimmun*, **2004**. 23(1): p. 81-91.
17. **Ulrich, D., et al.**, Matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, aminoterminal propeptide of procollagen type III, and hyaluronan in sera and tissue of patients with capsular contracture after augmentation with Trilucent breast implants. *Plast Reconstr Surg*, **2004**. 114(1): p. 229-36
18. **Wyatt, L.E., et al.**, The influence of time on human breast capsule histology: smooth and textured silicone-surfaced implants. *Plast Reconstr Surg*, **1998**. 102(6): p. 1922-31.
19. **Domanskis, E. and J.Q. Owsley, Jr.**, Histological investigation of the etiology of capsule contracture following augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg*, **1976**. 58(6): p. 689-93.
20. **Freedman, A.M. and I.T. Jackson**, Infections in breast implants. *Infect Dis Clin North Am*, **1989**. 3(2): p. 275-87.
21. **Wagner, H., F.K. Beller, and M. Pfautsch**, Electron and light microscopy examination of capsules around breast implants. *Plast Reconstr Surg*, **1977**. 60(1): p. 49-55.
22. **Shanklin, D.R. and D.L. Smalley**, The immunopathology of siliconosis. History, clinical presentation, and relation to silicosis and the chemistry of silicon and silicone. *Immunol Res*, **1998**. 18(3): p. 125-73.
23. **Wolfram, D., et al.**, T regulatory cells and TH17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. *Plast Reconstr Surg*, **2012**. 129(2): p. 327e-337e.
24. **Backovic, A., et al.**, Identification and dynamics of proteins adhering to the surface of medical silicones in vivo and in vitro. *J Proteome Res*, **2007**. 6(1): p. 376-81.
25. **Headon H, Kasem A, Mokbel K.** Capsular contracture after breast augmentation: an update for clinical practice. *Arch Plast Surg*. **2015**;42:532e543.
26. **Steiert AE, Boyce M, Sorg H.** Capsular contracture by silicone breast implants: possible causes, biocompatibility, and prophylactic strategies. *Med Devices Evid Res*. **2013**;6:211e218.

27. **Brazin J, Malliaris S, Groh B, et al.** Mast cells in the periprosthetic breast capsule. *Aesthetic Plast Surg.* **2014**;38:592e601.
28. **Persichetti P, Segreto F, Carotti S, Marangi GF, Tosi D, Morini S.** Oestrogen receptor-alpha and -beta expression in breast implant capsules: experimental findings and clinical correlates. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* **2014**;67:308e315.
29. **Pommier, Y., Leo, E., Zhang, H. & Marchand, C.** DNA Topoisomerases and Their Poisoning by Anticancer and Antibacterial Drugs. *Chemistry & Biology* 17, 421–433, <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2010.04.012> (2010).
30. **Maxwell GP, Gabriel A.** The evolution of breast implants. *Plast Reconstr Surg.* **2014**;134:12Se17S.
31. **Perry D, Frame J.** The history and development of breast implants. *Ann R Coll Surg Engl.* **2020**;102:478e482
32. **Iwuagwu FC, Frame JD.** Silicone breast implants: Complications. *Br J Plast Surg.* **1997**;50:632e636.
33. **Frame J.** The waterfall effect in breast augmentation. *Gland Surg.* **2017**;6:193e202.
34. **Bridges AJ.** Silicone breast implants. *Arch Intern Med.* **1993**;153:2638.
35. **Cronin TD, Brauer RO.** Augmentation mammoplasty. *Surg Clin North Am.* **1971**;51:441e452.
36. Surgeons AS of P. American society of plastic surgeons. 2020 plastic surgery statistics report. Available at: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plasticsurgery-statistics-full-report-2020.pdf>. Accessed August 16, **2021**.
37. **Puskas JE, Luebbers MT.** Breast implants: the good, the bad and the ugly. Can nanotechnology improve implants? *Wiley Interdiscip Rev Nanomedicine Nanobiotechnology.* **2012**;4:153e168.
38. **Abramo AC, De Oliveira VR, Ledo-Silva MC, De Oliveira EL.** How texture-inducing contraction vectors affect the fibrous capsule shrinkage around breasts implants? *Aesthetic Plast Surg.* **2010**;34:555e560.
39. **Brohim RM, Foresman PA, Hildebrandt PK, Rodeheaver GT.** Early tissue reaction to textured breast implant surfaces. *Ann Plast Surg.* **1992**;28:354e362.
40. **Calobrace MB, Schwartz MR, Zeidler KR, Pittman TA, Cohen R, Stevens WG.** Long-term safety of textured and smooth breast implants. *Aesthet Surg J.* **2018**;38:38e48.

41. **Cordeiro PG, Ghione P, Ni A, et al.** Risk of breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) in a cohort of 3546 women prospectively followed long term after reconstruction with textured breast implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* **2020**;73:841e846.
42. **Oesch F, Fabian E, Guth K, Landsiedel R.** Xenobiotic-metabolizing enzymes in the skin of rat, mouse, pig, guinea pig, man, and in human skin models. *Arch Toxicol* **2014** Dec;88:2135–90.
43. **Knaś M, Niczyporuk M, Zalewska A, Car H.** The Unwounded Skin Remodeling in Animal Models of Diabetes Types 1 and 2. *Physiol Res* **2013**;62:519-26.
44. **Davies B, Morris T.** Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. *Pharm Res* **1993** Jul;10(7):1093-94.
45. **English KB, Munger BL.** *Pathobiology of the Aging Rat. Vol 2.* Washington, DC: ILSI Press; **1994.** Chapter 4, Integumentary system and mammary gland-Normal development of the skin and subcutis of the albino rat; p363-390.
46. **Elwell ME, Stedham MA, Kovatch RM.** *Pathology of the Fischer Rat. Reference and Atlas.* Academic Press; San Diego, London **1990** Chapter 19, Skin and subcutis; p261-278.
47. **Bronaugh RL, Steward RF, Congdon ER.** Differences in permeability of rat skin related to sex and body site. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* **1983**;34:127-35.
48. **Wells MY, Voute H, Bellingard V** i wsp. Histomorphology and vascular lesions in dorsal rat skin used as injection sites for a subcutaneous toxicity study. *Toxicol Pathol* **2010** Feb;38(2):258-66.
49. **Spear SL, Jespersen MR.** Breast implants: saline or silicone? *Aesthet Surg J.* **2010**;30:557e570.
50. **Brook MA.** The chemistry and physical properties of biomedical silicones. In: **Peters W, Brandon H, Jerina KL, Wolf C, Young VL,** eds. *Biomaterials in Plastic Surgery: Breast Implants*; 2012. Cambridge, UK: Woodhead Publishing Limited; **2012**:52e67.
51. **Jewell ML, Bengtson BP, Smither K, Nuti G, Perry T.** Physical properties of silicone gel breast implants. *Aesthet Surg J.* **2019**;39:264e275.
52. **Ramos-Gallardo G, Ve´lez-Ben´tez E, Cuenca-Pardo J, et al.** What is the process for breast implant manufacturing? Inside eight breast implant factories. *Aesthetic Plast Surg.* **2020**;44:2063e2074.
53. **Barr S, Bayat A.** Breast surgery review article: breast implant surface development: perspectives on development and manufacture. *Aesthet Surg J.* **2011**;31:56e67.
54. **Van Slyke AC, Carr M, Carr NJ.** Not all breast implants are equal: a 13-year review of implant longevity and reasons for explantation. *Plast Reconstr Surg.* **2018**;142:281Ee289E.

- 55. Murphy T, Brown S, Brown T.** A durometer (mammometer) for objective measurement capsular contraction following breast implant surgery. *Am J Cosmet Surg.* **2020**;37:189e194.
- 56. Jung E, Ho" sl V, Von Fraunberg S, Jung F, Prantl L.** Ultrasound elastography for the detection of capsular fibrosis in breast implants: first results. *Clin Hemorheol Microcirc.* **2021**;77:247e257.
- 57. Williams DF.** On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials.* **2008**;29:2941e2953.
- 58. Bryers JD, Giachelli CM, Ratner BD.** Engineering biomaterials to integrate and heal: the biocompatibility paradigm shifts. *Biotechnol Bioeng.* **2012**;109:1898e1911.
- 59. Brodbeck WG, Anderson JM.** Giant cell formation and function. *Curr Opin Hematol.* **2009**;16:53e57.
- 60. Jay SM, Skokos EA, Zeng J, Knox K, Kyriakides TR.** Macrophage fusion leading to foreign body giant cell formation persists under phagocytic stimulation by microspheres in vitro and in vivo in mouse models. *J Biomed Mater Res A.* **2010**;93:189e199.
- 61. Gristina AG, Naylor P, Myrvik Q.** Infections from biomaterials and implants: a race for the surface. *Med Prog Technol.* **1998**;14:205e224.
- 62. Vestby LK, Grønseth T, Simm R, Nesse LL.** Bacterial biofilm and its role in the pathogenesis of disease. *Antibiotics.* **2020**;9:1e28.
- 63. Barbieri R, Pesce M, Franchelli S, Baldelli I, De Maria A, Marchese A.** Phenotypic and genotypic characterization of Staphylococci causing breast peri-implant infections in oncologic patients. *BMC Microbiol.* **2015**;15:1e10.
- 64. Miller KE, Hontanilla B, Cabello A, Marre D, Armendariz L, Leiva J.** The effect of late infection and antibiotic treatment on capsular contracture in silicone breast implants: a rat model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* **2016**;69:70e76.
- 65. Walker JN, Pinkner CL, Pinkner JS, Hultgren SJ, Myckatyn TM.** The detection of bacteria and matrix proteins on clinically benign and pathologic implants. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* **2019**;7:1e9.
- 66. Visalakshan RM, Macgregor MN, Sasidharan S, et al.** Biomaterial surface hydrophobicity-mediated serum protein adsorption and immune responses. *ACS Appl Mater Inter.* **2019**;11:27615e27623.
- 67. Shin BH, Kim BH, Kim S, Lee K, Choy Y Bin, Heo CY.** Silicone breast implant modification review: Overcoming capsular contracture. *Biomater Res.* **2018**;22:1e9.

- 68. Daka JN, Chawla AS.** Release of chemicals from polyurethane foam in the meme breast implant. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol.* **1993**;21:23e46.
- 69. Harmeling JX, Cinca KP, Andrinopoulou E-R, Corten EML, Mureau MA.** Long-term outcomes of two-stage, immediate and delayed breast reconstruction with polyurethanecovered versus textured implants: protocol of a prospective, multicentre randomised controlled trial (TIPI trial). *BMJ Open.* **2021**;11:e044219.
- 70. Barr S, Bayat A.** Breast surgery review article: breast implant surface development: perspectives on development and manufacture. *Aesthet Surg J.* **2011**;31:56e67.
- 71. Danino AM, Basmacioglu P, Saito S, et al.** Comparison of the capsular response to the biocell RTV and mentor 1600 siltex breast implant surface texturing: a scanning electron microscopic study. *Plast Reconstr Surg.* **2001**;108:2047e2052.
- 72. Calobrace MB, Schwartz MR, Zeidler KR, Pittman TA, Cohen R, Stevens WG.** Long-term safety of textured and smooth breast implants. *Aesthet Surg J.* **2018**;38:38e48.
- 73. Doloff JC, Veiseh O, de Mezerville R, et al.** The surface topography of silicone breast implants mediates the foreign body response in mice, rabbits and humans. *Nat Biomed Eng.* **2021**;5:1115e1130
- 74. Namnoum JD, Largent J, Kaplan HM, Oefelein MG, Brown MH.** Primary breast augmentation clinical trial outcomes stratified by surgical incision, anatomical placement and implant device type. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* **2013**;66:1165e1172.
- 75. Henriksen TF, Fryzek JP, Hołmich LR, et al.** Surgical intervention and capsular contracture after breast augmentation: a prospective study of risk factors. *Ann Plast Surg.* **2005**;54:343e351.
- 76. Moyer HR, Ghazi B, Losken A.** Sterility in breast implant placement: the Keller funnel and the “no touch” technique. *Plast Reconstr Surg.* **2011**;128:9.
- 77. Kyle DJT, Oikonomou A, Hill E, Bayat A.** Development and functional evaluation of biomimetic silicone surfaces with hierarchical micro/nano-topographical features demonstrates favourable invitro foreign body response of breast-derived fibroblasts. *Biomaterials.* **2015**;52:88e102.
- 78. Hidalgo DA, Sinno S.** Current trends and controversies in breast augmentation. *Plast Reconstr Surg.* **2016**;137:1142e1150.
- 79. Headon H, Kasem A, Mokbel K.** Capsular contracture after breast augmentation: an update for clinical practice. *Arch Plast Surg.* **2015**;42:532e543.
- 80. Lipworth BJ.** Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet.* **1999**;353:57e62.

- 81. Peters-Golden M, Gleason MM, Togias A.** Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. **2006**;36:689e703.
- 82. Schlesinger SL, Ellenbogen R, Desvigne MN, Svehlak S, Heck R.** Zafirlukast (accolate): a new treatment for capsular contracture. *Aesthet Surg J*. **2002**;22:329e336.
- 83. Bresnick SD.** Prophylactic leukotriene inhibitor therapy for the reduction of capsular contracture in primary silicone breast augmentation: experience with over 1100 cases. *Plast Reconstr Surg*. **2017**;139:379e385e.
- 84. Gancedo M, Ruiz-Corro L, Salazar-Montes A, Rinco'n AR, Armenda' riz-Borunda J.** Pirfenidone prevents capsular contracture after mammary implantation. *Aesthetic Plast Surg*. **2008**;32:32e40.
- 85. Zeplin PH, Larena-Avellaneda A, Schmidt K.** Surface modification of silicone breast implants by binding the antifibrotic drug halofuginone reduces capsular fibrosis. *Plast Reconstr Surg*. **2010**;126:266e274.
- 86. Pittet B, Montandon D, Pittet D.** Infection in breast implants. *Lancet Infect Dis*. **2005**;5:94e106.
- 87. Ballard TNS, Hill S, Nghiem BT, et al.** Current trends in breast augmentation: analysis of 2011-2015 maintenance of certification (MOC) tracer data. *Aesthet Surg J*. **2019**;39:615e623.
- 88. Townley WA, Baluch N, Bagher S, et al.** A single preoperative antibiotic dose is as effective as continued antibiotic prophylaxis in implant-based breast reconstruction: a matched cohort study. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. **2015**;68:673e678.
- 89. Clayton JL, Bazakas A, Lee CN, Scott Hultman C, Halvorson EG.** Once is not enough: withholding postoperative prophylactic antibiotics in prosthetic breast reconstruction is associated with an increased risk of infection. *Plast Reconstr Surg*. **2012**;130:495e502.
- 90. Phillips BT, Bishawi M, Dagum AB, Khan SU, Bui DT.** A systematic review of antibiotic use and infection in breast reconstruction: what is the evidence? *Plast Reconstr Surg*. **2013**;131:1e13.
- 91. American Society of Breast Surgeons.** Consensus guideline on preoperative antibiotics and surgical site infection in breast surgery. Available at: <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Guideline-on-PreoperativeAntibiotics-and-Surgical-Site-Infection-in-Breast-Surgery.pdf>. Accessed August 5, **2022**.
- 92. Scuderi N, Mazzocchi M, Rubino C.** Effects of zafirlukast on capsular contracture: controlled study measuring the mammary compliance. *Int J Immunopathol Pharmacol*. **2007**;20:577e584.
- 93. Huang CK, Handel N.** Effects of Singulair (Montelukast) treatment for capsular contracture. *Aesthetic Surg J*. **2010**;30:404e408.

- 94. Wixtrom RN, Stutman RL, Burke RM, Mahoney AK, Codner MA.** Risk of breast implant bacterial contamination from endogenous breast flora, prevention with nipple shields, and implications for biofilm formation. *Aesthetic Surg J.* **2012**;32:956e963.
- 95. Lam M, Migonney V, Falentin-Daudre C.** Review of silicone surface modification techniques and coatings for antibacterial/antimicrobial applications to improve breast implant surfaces. *Acta Biomater.* **2021**;121:68e88.
- 96. Gosau M, Buehgers R, Vollkommer T, Holzmann T, Prantl L.** Effectiveness of antibacterial copper additives in silicone implants. *J Biomater Appl.* **2013**;28:187e198.
- 97. Joo H, Park J, Sutthiwanjampa C, et al.** Surface coating with hyaluronic acid-gelatin-crosslinked hydrogel on gelatinconjugated poly(dimethylsiloxane) for implantable medical device-induced fibrosis. *Pharmaceutics.* **2021**;13:269.
- 98. Walker JN, Hanson BM, Myckatyn TM.** Commentary on: Optimizing breast pocket irrigation: the breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) era. *Aesthetic Surg J.* **2021**;40:626e629.
- 99. Adams WP, Rios JL, Smith SJ.** Enhancing patient outcomes in aesthetic and reconstructive breast surgery using triple antibiotic breast irrigation: six-year prospective clinical study. *Plast Reconstr Surg.* **2006**;117:30e36.
- 100. Swanson E.** Does antibiotic irrigation really reduce the risk of capsular contracture of the breast? *Aesthetic Plast Surg.* **2022**;46:584e587.
- 101. Albayati A, Ozkan B, Atilgan AO, Sencelikel T, Cagri A, Ertas NM.** Does methylene blue increases capsular contracture in immediate breast reconstruction with silicone implant ? An experimental study Does methylene blue increases capsular contracture in immediate breast reconstruction with silicone implant ? An experiment. *J Plast Surg Hand Surg.* **2020**;0:1e10.
- 102. Yalanis GC, Liu EW, Cheng HT.** Efficacy and safety of povidone-iodine irrigation in reducing the risk of capsular contracture in aesthetic breast augmentation: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* **2015**;136:687e698.
- 103. Pfeiffer P, Jørgensen S, Kristiansen TB, Jørgensen A, Hølmich LR.** Protective effect of topical antibiotics in breast augmentation. *Plast Reconstr Surg.* **2009**;124:629e634.
- 104. Malcolm K, Woolfson D, Russell J, Tallon P, McAuley L, Craig D.** Influence of silicone elastomer solubility and diffusivity on the in vitro release of drugs from intravaginal rings. *J Control Release.* **2003**;90:217e225.
- 105. Boyd P, Fetherston SM, McCoy CE, et al.** Matrix and reservoir-type multipurpose vaginal rings for controlled release of dapivirine and levonorgestrel. *Int J Pharm.* **2016**;511:619e629.

- 106. Darouiche RO, Meade R, Mansouri MD, Netscher DT.** In vivo efficacy of antimicrobe-impregnated saline-filled silicone implants. *Plast Reconstr Surg.* **2002**;109:1352e1357.
- 107. Burkhardt BR, Fried M, Schnur PL, Tofield JJ.** Capsules, infection, and intraluminal antibiotics. *Plast Reconstr Surg.* **1981**;68:43e47.
- 108. Burkhardt BR, Dempsey PD, Schnur PL, Tofield JJ.** Capsular contracture: a prospective study of the effect of local antibacterial agents. *Plast Reconstr Surg.* **1986**;77:919e932.
- 109. Araco A, Caruso R, Araco F, Overton J, Gravante G.** Capsular contractures: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* **2009**;124:1808–1819.
- 110. Costagliola M, Atiyeh BS, Rampillon F.** An innovative procedure for the treatment of primary and recurrent capsular contracture (CC) following breast augmentation. *Aesthet Surg J.* **2013**;33:1008–1017.
- 111. Wan D, Rohrich RJ.** Revisiting the management of capsular contracture in breast augmentation: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* **2016**;137:826–841.
- 112. Lee HK, Jin US, Lee YH.** Subpectoral and precapsular implant repositioning technique: correction of capsular contracture and implant malposition. *Aesthetic Plast Surg.* **2011**;35:1126–1132.
- 113. Adams WP Jr.** Capsular contracture: what is it? What causes it? How can it be prevented and managed? *Clin Plast Surg.* **2009**;36:119–126, vii.
- 114. Little G, Baker JL Jr.** Results of closed compression capsulotomy for treatment of contracted breast implant capsules. *Plast Reconstr Surg.* **1980**;65:30–3
- 115. Swanson E.** The Food and Drug Administration bans Biocell textured breast implants: lessons for plastic surgeons. *Ann Plast Surg.* **2020**;84:343–345.
- 116. Wagner DS, Mirhaidari SJ.** Capsulectomy, implant exchange and placement of acellular dermal matrix is effective in treating capsular contracture in breast augmentation patients *Aesthet Surg J.* **2021**;41:304–312.
- 117. Bengtson B.** Acellular dermal matrices in secondary aesthetic breast surgery: indications, techniques, and outcomes *Plast Reconstr Surg.* **2012**;130(Suppl 2):142S–156S
- 118. Arcamone F, Cassinelli G, Fantini G, Grein A, Orezzi P, Pol C, et al.** Adriamycin, 14-hydroxydaunomycin: a new antitumor antibiotic from *S. peucetius* var. *caesius*. *Biotechnol Bioeng.* **1969**; 11:1101–1110. [PubMed: 5365804]

- 119. Gewirtz DA.** A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol* **1999**; 57:727–741.
- 120. Doroshow JH.** Role of hydrogen peroxide and hydroxyl radical formation in the killing of Ehrlich tumor cells by anticancer quinones. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1986**; 83:4514–4518.
- 121. Tewey KM, Rowe TC, Yang L, Halligan BD, Liu LF.** Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase-II. *Science* **1984**;226:466–468.
- 122. Handa JT, Murad S, Jaffe GJ.** Minoxidil inhibits ocular cell proliferation and lysyl hydroxylase activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.***1993**;34:567–575.
- 123. Takeuchi T, Kivirikko KI, Prockop DJ.** Increased procollagen hydroxylase activity in the liver of rats with hepatic fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun.* **1967**;28:940–944
- 124. L. Izaguirre, MD, I. Pinilla, MD, et al.** Effect of Doxorubicin on Fibroblast Migration and Proliferation. *Ann Ophthalmol.* **2003**; 35(1):48–52
- 125. Zheng Z et al.** An ancestral haplotype defines susceptibility to doxorubicin nephropathy in the laboratory mouse. *J Am Soc Nephrol* **2006**; 17: 1796–1800.
- 126. Wang Y et al.** Progressive adriamycin nephropathy in mice: sequence of histologic and immunohistochemical events. *Kidney Int* **2000**; 58: 1797–1804.
- 127. Lal S et al.** Pharmacogenetics of target genes across doxorubicin disposition pathways: a review. *Curr Drug Metab* **2010**; 11: 115–128
- 128. Carvalho C et al.** Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. *Curr Med Chem* **2009**; 16: 3267–3285.
- 129. Umlauf J, Horky M.** Molecular biology of doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Exp Clin Cardiol* **2002**; 7:35–39.
- 130. Kim Y et al.** Anthracycline-induced suppression of GATA-4 transcription factor: implication in the regulation of cardiac myocyte apoptosis. *Mol Pharmacol* **2003**; 63: 368–377.
- 131. Haskill JS.** Adriamycin-activated macrophages as tumor growth inhibitors. *Cancer Res* **1981**; 41: 3852–3856.
- 132. Collins B et al.** Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psychooncology* **2008**; 18: 134–143

133. Spear SL, Mesbahi AN. Implant-based reconstruction. *Clin Plast Surg.* **2007**;34:63-73; abstract vi.
134. Possiedi RD, Khoo LS, Mazzarone F, et al. Expression of NF-kappaB-p65 and alpha-SMA in the study of capsules formed by surface textured implants versus foam covered silicone implants in a rat model. *World J Plast Surg.* **2021**;10:34-45.
135. Marques M, Brown S, Cordeiro N, et al. Effects of fibrin, thrombin, and blood on breast capsule formation in a preclinical model. *Aesthet Surg J.* **2011**;31:302-309.
136. Berniz C, Carmona-Torre F, Gomez-Martinez C, et al. Breast implant capsule: a murine model comparing capsular contracture susceptibility among six breast implants available in the market. *Aesthetic Plast Surg.* **2023**;47:2093-2105.
137. Zhang XR, Chien PN, Trinh X-T, et al. Comparison of formation of capsule among different breast silicone implants. *In Vivo.* **2022**;36:2756-2766.
138. Kim H, Kim S, Shin B, et al. Silicone implants immobilized with interleukin-4 promote the M2 polarization of macrophages and inhibit the formation of fibrous capsules. *POLYMERS.* **2021**;13:2630.
139. Calobrace MB, Stevens WG, Capizzi PJ, et al. Risk factor analysis for capsular contracture: a 10-year Sientra study using round, smooth, and textured implants for breast augmentation. *Plast Reconstr Surg.* **2018**;141(4S Sientra Shaped and Round Cohesive Gel Implants):20S-28S.
140. Choi J, Shin B, Kim T, et al. Micro-textured silicone-based implant fabrication using electrospun fibers as a sacrificial template to suppress fibrous capsule formation. *Biomater Adv.* **2022**;135.
141. Ji L, Wang T, Tian L, et al. Roxatidine inhibits fibrosis by inhibiting NF-kappaB and MAPK signaling in macrophages sensing breast implant surface materials. *Mol Med Rep.* **2019**;21:161-172.
142. Kubiczikova L, Sedlarikova L, Hajek R, et al. TGF- β —an excellent servant but a bad master. *J Transl Med.* **2012**;10:183.
143. Kyle DJT, Oikonomou A, Hill E, et al. Development and functional evaluation of biomimetic silicone surfaces with hierarchical micro/nano-topographical features demonstrates favourable invitro foreign body response of breast-derived fibroblasts. *Biomaterials.* **2015**;52:88-102.
144. Gadani SP, Cronk JC, Norris GT, et al. Interleukin-4: a cytokine to remember. *J Immunol Baltim Md 1950.* **2012**;189:4213-4219.
145. Kim B, Park M, Park H, et al. Prolonged, acute suppression of cysteinyl leukotriene to reduce capsular contracture around silicone implants. *Acta Biomater.* **2017**;51:209-219.

- 146. Daneshgaran G, Gardner DJ, Chen H-HA, et al.** Silicone breast implant surface texture impacts gene expression in periprosthetic fibrous capsules. *Plast Reconstr Surg.* **2023**;151:85–95.
- 147. Brigaud I, Garabedian C, Bricout N, et al.** Surface texturization of breast implants impacts extracellular matrix and inflammatory gene expression in asymptomatic capsules. *Plast Reconstr Surg.* **2020**;145:542e–551e.
- 148. James GA, Boegli L, Hancock J, et al.** Bacterial adhesion and biofilm formation on textured breast implant shell materials. *Aesthetic Plast Surg.* **2019**;43:490–497.
- 149. Lee JH, Ryu JY, Lee JS, et al.** Effect of breast silicone implant topography on bacterial attachment and growth: an in vitro study. *In Vivo.* **2022**;36:1703–1709.
- 150. Miller KM, Anderson JM.** In vitro stimulation of fibroblast activity by factors generated from human monocytes activated by biomedical polymers. *J Biomed Mater Res.* **1989**;23:911e930.
- 151. Headon H, Kasem A, Mokbel K.** Capsular contracture after breast augmentation: an update for clinical practice. *Arch Plast Surg.* **2015**;42:532e543.
- 152. Brazin J, Malliaris S, Groh B, et al.** Mast cells in the periprosthetic breast capsule. *Aesthetic Plast Surg.* **2014**;38:592e601.
- 153. Persichetti P, Segreto F, Carotti S, Marangi GF, Tosi D, Morini S.** Oestrogen receptor-alpha and -beta expression in breast implant capsules: experimental findings and clinical correlates. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* **2014**;67:308e315.
- 154. Jacombs A, Tahir S, Hu H, et al.** In Vitro and In Vivo Investigation of the Influence of Implant Surface on the Formation of Bacterial Biofilm in Mammary Implants. *Plast. Reconstr. Surg.* 133: 471e, **2014**.
- 155. Wong CH, Samuel M, Tan BK, et al.** Capsular Contracture in Subglandular Breast Augmentation with Textured versus Smooth Breast Implants: A Systematic Review. *Plastic and Reconstructive Surgery* **2006** ; 118: 1224-1236
- 156. Huang S, Chen Y, Zhu Q, et al.** In Vivo and In Vitro Fibroblasts' Behavior and Capsular Formation in Correlation with Smooth and Textured Silicone Surfaces. *Aesth Plast Surg* (**2022**) 46:1164–1177
- 157. Rolph R, Farhadi J.** The use of meshes and matrices in breast reconstruction. *Br J Hosp Med.* **2018**;79:454e459.
- 158. Logan Ellis H, Asaolu O, Nebo V, Kasem A.** Biological and synthetic mesh use in breast reconstructive surgery: a literature review. *World J Surg Oncol.* **2016**;14:1e9.

- 159. Sarfati I, Ihrai T, Kaufman G, Nos C, Clough KB.** Adiposetissue grafting to the post-mastectomy irradiated chest wall: preparing the ground for implant reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* **2011**;64:1161e1166.
- 160. Schmitz M, Bertram M, Kneser U, Keller AK, Horch RE.** Experimental total wrapping of breast implants with acellular dermal matrix: a preventive tool against capsular contracture in breast surgery? *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* **2013**;66:1382e1389
- 161. Logan Ellis H, Asaolu O, Nebo V, Kasem A.** Biological and synthetic mesh use in breast reconstructive surgery: a literature review. *World J Surg Oncol.* **2016**;14:1e9.
- 162. Huh BK, Kim BH, Kim CR, et al.** Elastic net of polyurethane strands for sustained delivery of triamcinolone around silicone implants of various sizes. *Mater Sci Eng C.* **2020**;109:110565.
- 163. Zeplin PH, Maksimovikj NC, Jordan MC, et al.** Spider silk coatings as a bioshield to reduce periprosthetic fibrous capsule formation. *Adv Funct Mater.* **2014**;24:2658e2666.
- 164. Jacombs A, Allan J, Hu H, et al.** Prevention of biofilm-induced capsular contracture with antibiotic-impregnated mesh in a porcine model. *Aesthet Surg J.* **2012**;32:886e891.
- 165. Erathodiyil N, Chan HM, Wu H, Ying JY.** Zwitterionic polymers and hydrogels for antibiofouling applications in implantable devices. *Mater Today.* **2020**;38:84e98.
- 166. Zhang L, Cao Z, Bai T, et al.** Zwitterionic hydrogels implanted in mice resist the foreign-body reaction. *Nat Biotechnol.* **2013**;31:553e556.
- 167. Drinane JJ, Bergman RS, Folkers BL, Kortess MJ.** Revisiting triple antibiotic irrigation of breast implant pockets: a placebo-controlled single practice cohort study. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* **2013**;1:1e8.
- 168. Nguyen L, Afshari A, Green J, et al.** Post-mastectomy surgical pocket irrigation with triple antibiotic solution vs chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial assessing surgical site infections in immediate tissue expander breast reconstruction. *Aesthetic Surg J.* **2021**;41:NP1521eNP1528.
- 169. Ngaage LM, Elegbede A, Brao K, et al.** The efficacy of breast implant irrigant solutions: a comparative analysis using an in vitro model. *Plast Reconstr Surg.* **2020**;146:301e308.
- 170. Jeon BS, Shin BH, Huh BK, et al.** Silicone implants capable of the local, controlled delivery of triamcinolone for the prevention of fibrosis with minimized drug side effects. *J Ind Eng Chem.* **2018**;63:168e180.
- 171. Baker JE, Seitz AP, Boudreau RM, et al.** Doxycycline-coated silicone breast implants reduce acute surgical-site infection and inflammation. *Plast Reconstr Surg.* **2020**;146:1029e1041.

- 172. Unlu RE, Yilmaz AD, Orbay H, Can B, Tekdemir I, Sensoz O.** Influence of rifampin on capsule formation around silicone implants in a rat model. *Aesthetic Plast Surg.* **2007**;31:358e364.
- 173. van Heerden J, Turner M, Hoffmann D, Moolman J.** Antimicrobial coating agents: can biofilm formation on a breast implant be prevented? *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* **2009**;62:610e617.
- 174. Jewell ML, Adams WP.** Betadine and breast implants. *Aesthetic Surg J.* **2018**;38:623e626.
- 175. Lee SD, Yi MH, Kim DW, Lee Y, Choi Y, Oh SH.** The effect of botulinum neurotoxin type A on capsule formation around silicone implants: the in vivo and in vitro study. *Int Wound J.* **2016**;13:65e71.
- 176 Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C, Ramirez-Tortosa M.** Curcumin and Health. *Molecules.* **2016** Feb 25;21(3):264.
- 177. Kotha RR, Luthria DL.** Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules.* **2019** Aug 13;24(16):2930.
- 178. Farzaei MH, Zobeiri M, Parvizi F, El-Senduny FF, Marmouzi I, Coy-Barrera E, Naseri R, Nabavi SM, Rahimi R, Abdollahi M.** Curcumin in Liver Diseases: A Systematic Review of the Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Clinical Perspective. *Nutrients.* **2018** Jul 1;10(7):855.
- 179. Lee JW, Jeong SH, Oh SH, Kim CH.** The effects of curcumin on the fibrous envelope surrounding silicone implants in rats. *Archives of Aesthetic Plastic Surgery.* **2023**;29(3):147-152
- 180. Meek IL, van de Laar MAFJ, Vonkeman HE.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs: an overview of cardiovascular risks. *Pharmaceuticals.* **2010**;3:2146e2162.
- 181. Le Louarn C, Buis J, Auclair E.** Flector tissugel used to treat capsular contracture after breast augmentation surgery. *Aesthetic Plast Surg.* **2008**;32:453e458.
- 182. Dejager L, Vandevyver S, Petta I, Libert C.** Dominance of the strongest: inflammatory cytokines versus glucocorticoids. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2014**;25:21e33.
- 183. Wilk M, Hessler R, Mugridge K, et al.** Impedance changes and fibrous tissue growth after cochlear implantation are correlated and can be reduced using a dexamethasone eluting electrode Yamamoto M, ed. *PLoS One.* **2016**;11:e0147552
- 184. Colak O, Ozer K, Dikmen A, Ozakinci H, Ozkaya O.** Evaluation of safe systemic immunosuppression created with dexamethasone in prevention of capsular contracture: a glance to distinct perspectives with toll-like receptors. *Aesthetic Plast Surg.* **2018**;42:1133e1143.

- 185. Granot I, Halevy O, Hurwitz S, Pines M.** Halofuginone: an inhibitor of collagen type I synthesis. *BBA Gen Subj.* **1993**;1156:107e112.
- 186. Giordano S, Peltoniemi H, Lilius P, Salmi A.** Povidone-iodine combined with antibiotic topical irrigation to reduce capsular contracture in cosmetic breast augmentation: a comparative study. *Aesthetic Surg J.* **2013**;33:675e680.
- 187. Ji L, Wang T, Tian L, Song H, Gao M.** Roxatidine inhibits fibrosis by inhibiting NF- κ B and MAPK signaling in macrophages sensing breast implant surface materials. *Mol Med Rep.* **2020**;21:161e172.
- 188. Hsieh CH, Sun CK, Lu TH, et al.** Simvastatin induces heme oxygenase-1 expression but fails to reduce inflammation in the capsule surrounding a silicone shell implant in rats. *J Surg Res.* **2011**;168:272e280.
- 189. Chung KJ, Park KR, Lee JH, Kim TG, Kim YH.** Simvastatin reduces capsular fibrosis around silicone implants. *J Korean Med Sci.* **2016**;31:1273e1278.
- 190. Sritharan S, Sivalingam N.** A comprehensive review on time-tested anticancer drug doxorubicin. *Life Sci.* **2021** Aug 01;278:119527.
- 191. Oikonomou E, Anastasiou M, Siasos G, Androulakis E, Psyrris A, Toutouzas K, Tousoulis D.** Cancer Therapeutics-Related Cardiovascular Complications. Mechanisms, Diagnosis and Treatment. *Curr Pharm Des.* **2018**;24(37):4424-4435.
- 192. Pipicz M, Demján V, Sárközy M, Csont T.** Effects of Cardiovascular Risk Factors on Cardiac STAT3. *Int J Mol Sci.* **2018** Nov 12;19(11)
- 193. Lao J, Madani J, Puértolas T, et al.** Liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer patients: a review. *J Drug Deliv.* **2013**;456409–456412.
- 194. Janssen.** Caelyx Product Monograph. 2011. Available from: https://www.janssen.com/canada/sites/www_janssen_com_canada/files/prod_files/live/caelyx_cp.pdf. Accessed August 20, **2018**
- 195. Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR.** Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J Pharm Pharmacol.* **2013**;65(2):157–170
- 196. Chergn S, Young J, Ma H.** Alpha-smooth muscle actin (α -SMA). *J Am Sci.* **2008**;4(4):7-9.